

明 細 書

シクロアルカノピリジン誘導体

技 術 分 野

- 5 本発明は、新規な化合物であるシクロアルカノピリジン誘導体に関する。この化合物は、ノシセプチン受容体ORL1 (Opioid receptor like-1受容体) へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、ノシセプチン受容体が関連する作用、例えば、痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関連する医薬として有用である。

10 背 景 技 術

- ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) は、オピオイドペプチドと類似の構造を持つ 17 個のアミノ酸単位よりなるペプチドである。ノシセプチンは侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用などを有しており、
- 15 脳内でノシセプチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている [ネイチャー, Vol. 377, 532 (1995) ; ソサエティフォーニューロサイエンス (Society for Neuroscience), Vol. 22, 455 (1996) ; ニューロレポート (NeuroReport), Vol. 8, 423 (1997) ; ヨーロピアンジャーナルオブニューロサイエンス (Eur. J. Neuroscience), Vol. 9, 194 (1997) ; ニューロサイエンス (Neuroscience), Vol. 75, 1 (1996) ; ibid., 333 (1996) ; ライフサイエンス, Vol. 60, PL15 (1997) ; ibid., PL141 (1997) ; プロシーディングフォーナショナルアカデミーオブサイエンス (Proceedings for National academy of sciences), Vol. 94, 14858 (1997) 参照]。
- 25 また、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウス

においては、モルヒネ耐性が減弱されること又は記憶・学習能力が向上することが知られている [ニューロサイエンスレターズ, Vol. 237, 136 (1997) ; ネイチャー, Vol. 394, 577 (1998) 参照]。

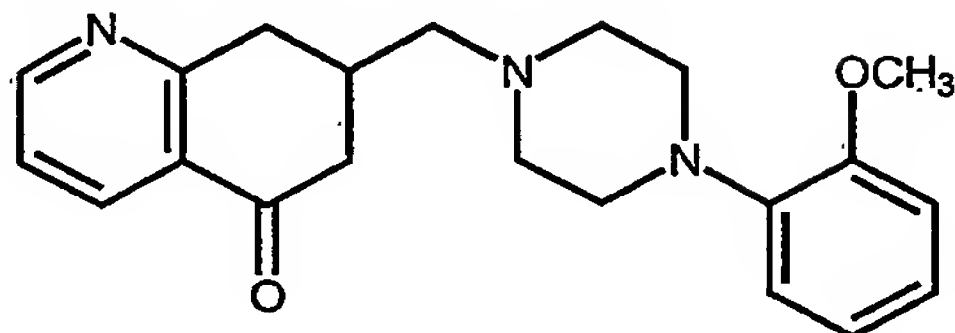
更に、ノシセプチン自身はモルヒネ退薬時に見られるような禁断症状様の症状
5 を引き起こすこと、及び非ペプチド性のノシセプチン受容体アンタゴニストはモルヒネ耐性、依存性、退薬症候群様の症状を改善することが報告されている [サイコファーマコロジー (Psychopharmacology), Vol. 151, 344-350 (2000)、ジャーナルオブニューロサイエンス (Journal of Neuroscience), Vol. 20, 7640 (2000) 参照] 。

一方、ノシセプチン前駆蛋白質の欠損マウスにおいては、不安様作用およびストレスに対する反応の変化が示されている [プロシーディングフォーナショナルアカデミーオブサイエンス, Vol. 96, 10444 (1999) 参照]。

したがって、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に
15 阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬も
20 しくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質
25 としては、例えばWO99/029696号、WO00/27815号、WO01/83454号、WO03/40099号、WO03/64425号に開示がある。これらの化合物は、いずれもベンゼン骨核にシクロアルカンが縮合した骨核を有しているが、本発明は、ピリジン骨核にシクロアルカンが縮合しており、骨核が異なるものである。

一方、テトラヘドロンレターズ、2000年、41巻、9829～9833頁には下記構造を有する化合物が開示されている。



この化合物は、ハロペリドールの誘導体として開発されたものであり、作用メ
カニズムは、本発明化合物と異なるものである。

特許文献1 WO99/029696号、

特許文献2 WO00/27815号、

特許文献3 WO01/83454号、

特許文献4 WO03/40099号、

10 特許文献5 WO03/64425号、

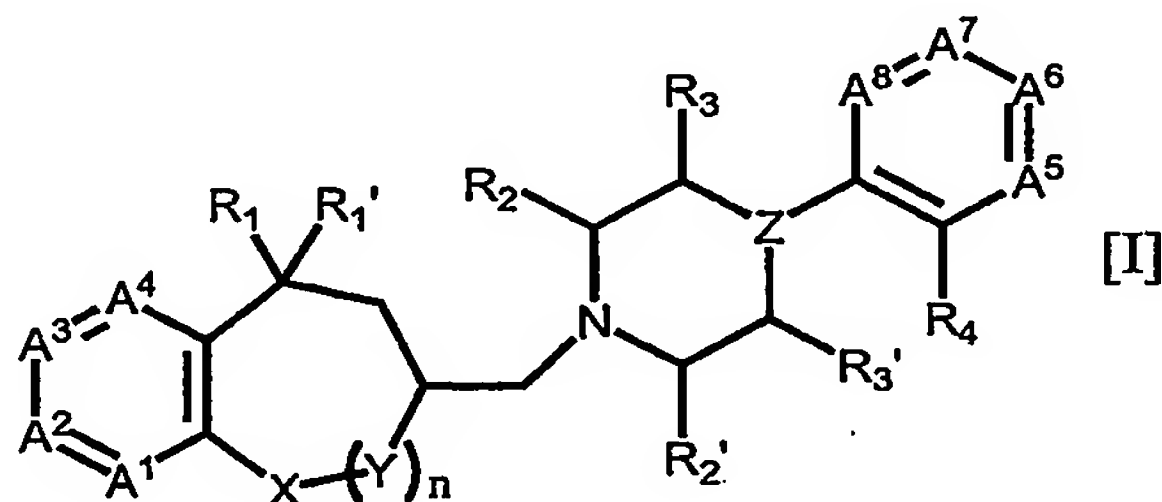
非特許文献1 テトラヘドロンレターズ、2000年、41巻、9829～9833頁、

発明の開示

本発明者らは、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害
15 する化合物につき鋭意検討を行った結果、ピリジン骨核とシクロアルカンとが縮
合したシクロアルカノピリジン骨核に特定のアミンを結合した化合物がノシセプ
チン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を拮抗する作用を有し、しかもノシ
セプチン受容体に対する選択性が高く且つ副作用もないという医薬として極めて
優れた特性を有しており、ノシセプチン受容体に関連する各種疾患の治療薬等と
20 して有効であることを見だし、係る知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

(1) 一般式 [I]



[式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 は、各々独立して、 $-C(R_5)-$ 又は $-N-$ を表し、
但し A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 のうち少なくとも1つは $-N-$ であり、

A^5 、 A^6 、 A^7 及び A^8 は、各々独立して、 $-C(R_6)-$ 又は $-N-$ を表し、

- 5 R_1 及び R_1' は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シア
ノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシアルキルオキシ基、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキ
ルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニ
ルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルアミノ基、カルバモイル
10 アミノ基、(C_{1-6} アルキル)カルバモイルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)カ
ルバモイルアミノ基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、若しく
はグループ $[\alpha]$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい C_{1-6} ア
ルキル基を表すか、又は R_1 及び R_1' が一緒になってオキシ基又は C_{1-3} アルキ
15 レンケタール基を形成し、

R_2 は、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表
すか、又は R_2 と、 R_2' 若しくは R_3' とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基
若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成し、

- 20 R_2' は、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を
表すか、又は R_2' と、 R_2 若しくは R_3 とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基
若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成し、

- R_3 は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル
スルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル
25 アルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ $[\alpha]$ からなる群から選択される
置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R_3 と、 R_3' 若しく
は R_2' とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレ
ン基を形成し、

R_3' は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C

C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル
 スルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニ
 ルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ $[\alpha]$ からなる群から選択され
 る置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R_3' と、 R_3 若し
 5 くは R_2 とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレ
 ン基を形成し、

R_4 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキ
 ル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、
 C_{1-6} アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルオキシカ
 10 ルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルアミノ基若しくは C_{1-6} アルキルスルホニル基を表すか、又は Z
 が $-C(R_7)-$ である場合、 R_4 と R_7 とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')$
 $-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')$
 $-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')$
 15 $-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは
 $-N(R_9)-CH(R_8)-$ を形成し、

R_5 は、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニ
 ルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6})アルキルアミノ基又はシアノ
 20 基を表し、

R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキ
 ル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、
 C_{1-6} アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルオキシカ
 ルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6}
 25 C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を表し、

R_7 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ア
 ルキルオキシ基を表すか、又は R_7 と R_4 とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')$
 $-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')$
 $-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')$

$_8'$) —、—O—C(R_8)(R_8')—、—CH(R_8)—N(R_9)—若しくは—CH(R_8)—N(R_9)—を形成し、

R_8 及び R_8' は、各々独立して、水素原子、水酸基、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を表し、

5 R_9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基又はホルミル基を表し、

R_a は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基又はオキサゾリル基を表し、

X は、—CH₂—、—CH(OH)—、—N(R_a)—、—O—、—S—又は—SO₂—を表し、

Y は、—CH₂—又は—N(R_a)—を表し、

Z は、—C(R_7)—又は—N—を表し、

15 n は、0又は1の整数を表す。

グループ α ：ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、スルファモイル基、 C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、スルファモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルオキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6}

アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基]

- 5 で表されるシクロアルカノピリジン誘導体又は薬学的に許容されうるその塩、を提供することを目的とする。

更に、本発明は、

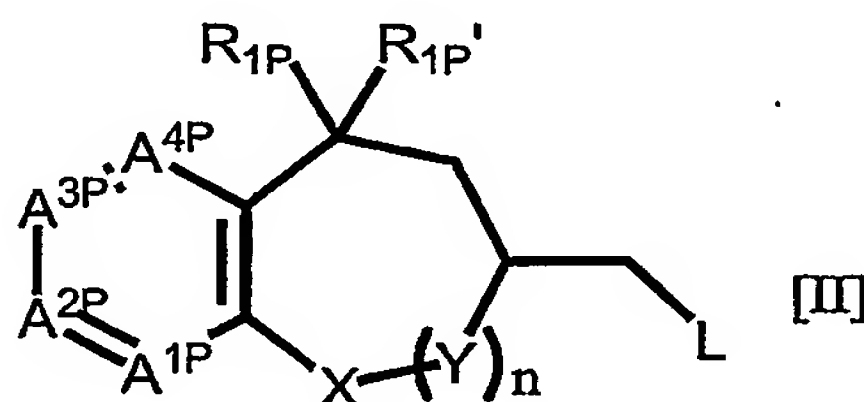
(2) 一般式 [I] で表される化合物を有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬、

- 10 (3) 一般式 [I] で表される化合物及び薬学的に許容される添加剤を含んで成る医薬組成物、

- (4) 一般式 [I] で表される化合物を有効成分として含有する、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬
15 もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；又は低血圧
20 治療薬、

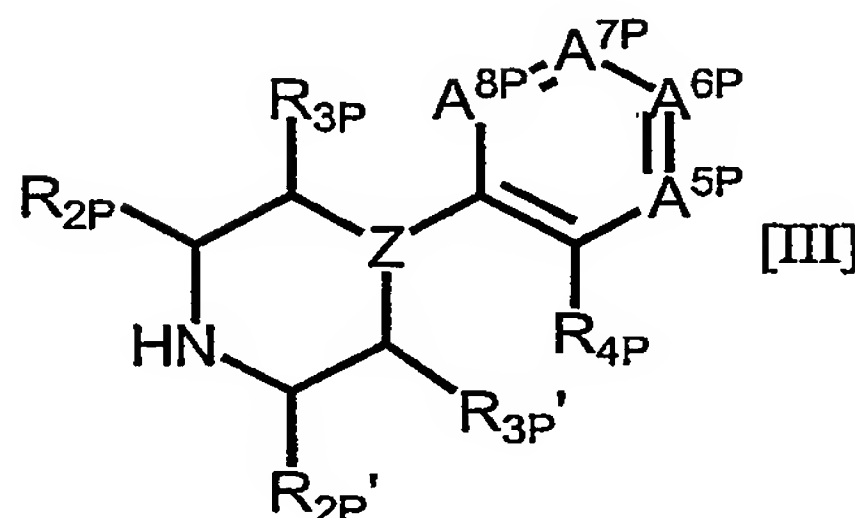
(5) 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、

1) 一般式 [II]



- [式中、Lは、脱離基を表し、 R_{1P} は、保護基を有していてもよい R_1 を表し、
25 R_{1P}' は、保護基を有していてもよい R_1' を表し、 A^{1P} は、保護基を有していてもよい A^1 を表し、 A^{2P} は、保護基を有していてもよい A^2 を表し、 A^{3P} は、

保護基を有していてもよい A^3 を表し、 A^{4P} は、保護基を有していてもよい A^4 を表し、 X 、 Y 及び n は、(1)に同じである]で表される化合物と一般式 [III]



- 5 [式中、 R_{2P} は、保護基を有していてもよい R_2 を表し、 R_{2P}' は、保護基を有していてもよい R_2' を表し、 R_{3P} は、保護基を有していてもよい R_3 を表し、 R_{3P}' は、保護基を有していてもよい R_3' を表し、 R_{4P} は、保護基を有していてもよい R_4 を表し、 A^{5P} は、保護基を有していてもよい A^5 を表し、 A^{6P} は、保護基を有していてもよい A^6 を表し、 A^{7P} は、保護基を有していてもよい A^7 を表し、 A^{8P} は、保護基を有していてもよい A^8 を表し、 Z は、(1)に同じである]で表される化合物を縮合する工程、
- 10

2) 前記工程で得られた化合物が保護基を有する場合は、保護基を除去する工程、を包含する方法、を提供する。

本明細書において、

- 15 「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

- 「低級アルキル基」には、炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐状のアルキル基が包含され、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $tert$ -アミル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、 n -ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチ
- 20
- 25

ルー 2-メチルプロピル基、1-エチルー 1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」には、炭素数 3～6 のシクロアルキル基が包含され、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

- 5 「オキシ基」は、有機化合物中の炭素原子とともにカルボニル基 ($C=O$) を形成する基 ($=O$) を意味し、例えば、 R_1 又は R_1' の場合、 R_1 と R_1' とが一緒になってそれらが結合する炭素原子とがカルボニル基をなす場合をいう。

- 「場合によりフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基」には、低級アルキル基又は低級アルキル基の水素原子の一部もしくは全部がフッ素原子で置換されている低級アルキル基が包含され、後者のフッ素原子で置換されている低級アルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

- 「場合によりフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が結合した基が包含され、具体的には、低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、 n -プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基等が挙げられ、また、フッ素原子で置換されている低級アルキルオキシ基として、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

- 「モノ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基 ($-NH_2$) の水素原子の 1 つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、 n -プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、 n -ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基 ($-NH_2$) の 2 個の水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ (n -プロピル) アミノ基、メチル (n -プロピル) アミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基 (—CO—) に低級アルキルオキシ基が結合した基であり、炭素数 1～6 のアルキルオキシカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n －プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、 n －ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、 n －ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基」は、アミノ基 (—NH_2) に低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、炭素数 1～6 のアルキルオキシカルボニルアミノ基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、 n －プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、 n －ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert－ブトキシカルボニルアミノ基、 n －ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりに低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、(メトキシカルボニル) メチルアミノ基、(エトキシカルボニル) メチルアミノ基、(n －プロピルオキシカルボニル) メチルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニル基」は、カルボニル基 (—CO—) に低級アルキル基が結合した基であり、炭素数 1～6 のアルキルカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基 (—NH_2) の水素原子の 1 つが低級アルキルカルボニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、アセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が低級アルキルカルボニルと置換した基であり、例えば、(メチルカルボニル) メチルアミノ基、(エチルカルボニル) メチルア

ミノ基、(n-プロピルカルボニル)メチルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基($-\text{CONH}_2$)の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、n-ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基($-\text{CONH}_2$)の2個の水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ(n-プロピル)カルバモイル基、メチル(n-プロピル)カルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基($-\text{NH}_2$)の水素原子の1つがモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、n-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、n-ブチルカルバモイルアミノ基、sec-ブチルカルバモイルアミノ基、tert-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基($-\text{NH}_2$)の水素原子の1つがジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ(n-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(sec-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(tert-ブチル)カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

「(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルカルバモイル基と

置換した基であり、具体的には、例えば、(モノメチルカルバモイル) メチルアミノ基、(モノエチルカルバモイル) メチルアミノ基、[モノ(n-プロピル)カルバモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルカルバモイル) メチルアミノ基、(ジエチルカルバモイル) メチルアミノ基、[ジ(n-プロピル)カルバモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にモノ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、n-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、n-ブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルオキシ基、メチル(n-プロピル)カルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」は、スルホニル基($-SO_2$)に低級アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基($-NH_2$)の水素原子の1つが低級アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基 ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) の水素原子の 1 つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ (n -プロピル) スルファモイル基、モノイソプロピルスルファモイル基、モノ (n -ブチル) スルファモイル基、モノ (sec -ブチル) スルファモイル基、モノ (tert -ブチル) スルファモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基 ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) の 2 個の水素原子がそれぞれ低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジ (n -プロピル) スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ (n -ブチル) スルファモイル基、ジ (sec -ブチル) スルファモイル基、ジ (tert -ブチル) スルファモイル基等が挙げられる。

「(モノ低級アルキルスルファモイル) アミノ基」は、アミノ基 ($-\text{NH}_2$) の水素原子の 1 つがモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(モノメチルスルファモイル) アミノ基、(モノエチルスルファモイル) アミノ基、[モノ (n -プロピル) スルファモイル] アミノ基、(モノイソプロピルスルファモイル) アミノ基、[モノ (n -ブチル) スルファモイル] アミノ基、[(モノ sec -ブチル) スルファモイル] アミノ基、[モノ (tert -ブチル) スルファモイル] アミノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基」は、アミノ基 ($-\text{NH}_2$) の水素原子の 1 つがジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルスルファモイル) アミノ基、(ジエチルスルファモイル) アミノ基、(エチルメチルスルファモイル) アミノ基、[ジ (n -プロピル) スルファモイル] アミノ基、[メチル (n -プロピル) スルファモイル] アミノ基、(ジイソプロピルスルファモイル) アミノ基等が挙げられる。

「(モノ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(モノメチルスルファモイル) メチルアミノ基、(モノエチルスルファモイル) メチルアミノ基、[モノ (n -プロ

ピル) スルファモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルスルファモイル) メチルアミノ基、(ジエチルスルファモイル) メチルアミノ基、[ジ(n-プロピル) スルファモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

グループαからなる群から選択される置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、スルファモイル基、 C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、スルファモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルオキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基が挙げられる。

以下、本発明の化合物を、具体例を挙げてさらに詳細に説明する。

一般式 [I] において、

A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 は、各々独立して、 $-C(R_5)-$ 又は $-N-$ を表し、但し A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 のうち少なくとも1つは $-N-$ であり、好ましくはいずれか1つが $-N-$ である。

R₅としては、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニル(C₁₋₆)アルキルアミノ基、シアノ基等が例示され、好ましくは、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基等が推奨される。

A¹、A²、A³及びA⁴として具体的には、

- ・ A¹が-N-であり、A²、A³及びA⁴が-C(R₅)-
- ・ A²が-N-であり、A¹、A³及びA⁴が-C(R₅)-
- ・ A³が-N-であり、A¹、A²及びA⁴が-C(R₅)-
- 10 　・ A⁴が-N-であり、A¹、A²及びA⁴が-C(R₅)-、等が例示される。

なかでも、A⁴が-N-であり、A¹、A²及びA³が、-C(R₅)-が好ましく、特に、A⁴が-N-であり、A¹、A²及びA³が、-CH-、-CCl-又は-C(CH₃)-が推奨される。

A⁵、A⁶、A⁷及びA⁸は、各々独立して、-C(R₆)-又は-N-を表す。

- 15 　R₆としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルオキシ基（特にA⁶、A⁷位について）、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニルC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基等が例示される。

R₆として好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、メチルカルボニル基、メトキシメチル基、ホルミル基、シアノ基等が推奨される。

A⁵、A⁶、A⁷及びA⁸として具体的には、

- 25 　・ A⁵、A⁶、A⁷及びA⁸が-C(R₆)-
- ・ A⁵が-N-であり、A⁶、A⁷及びA⁸が-C(R₆)-
- ・ A⁶が-N-であり、A⁵、A⁷及びA⁸が-C(R₆)-
- ・ A⁷が-N-であり、A⁵、A⁶及びA⁸が-C(R₆)-
- ・ A⁸が-N-であり、A⁵、A⁶及びA⁷が-C(R₆)-、等が例示され、特に、

- ・ A^5 、 A^6 、 A^7 及び A^8 がいずれも $-C(R_6)-$ 、
- ・ A^7 が $-N-$ であり、且つ A^5 、 A^6 及び A^8 が $-C(R_6)-$ 、
- ・ A^5 が、 $-CH-$ 、
- ・ A^6 が $-CH-$ 又は $-CF-$ 、
- 5 ・ A^7 が $-CH-$ 、
- ・ A^8 が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-CCl-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 $-C(CN)-$ 、 $-C(CHO)-$ 又は $-C(CF_3)-$ 、
- ・ A^5 、 A^6 、 A^7 及び A^8 が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-CCl-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 $-C(CN)-$ 、 $-C(CHO)-$ 及び $-C(CF_3)-$ からなる群か
- 10 ら選択されるもの、
- ・ A_7 が $-N-$ であり、 A^5 、 A^6 及び A^8 が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 $-C(CN)-$ 、 $-C(CHO)-$ 及び $-C(CF_3)-$ からなる群から選択されるもの等が推奨される。

- R_1 又は R_1' としては、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、
- 15 シアノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルアミノ基、カルバモイル
- 20 ルアミノ基、(C_{1-6} アルキル) カルバモイルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル) カルバモイルアミノ基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、若しくはグループ $[\alpha]$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R_1 及び R_1' が一緒になってオキシ基若しくは C_{1-3} アルキレンケタール基を形成する。

- 25 グループ $[\alpha]$ からなる群から選択される置換基として具体的には、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子；水酸基；メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の C_{1-6} アルキルカルボニル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基等の C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基；メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基等の C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ

- 基；メチルカルボニルメチルアミノ基、エチルカルボニルメチルアミノ基等のC₁₋₆アルキルカルボニルC₁₋₆アルキルアミノ基；メトキシ基、エトキシ基等のC₁₋₆アルキルオキシ基；メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基等のC₁₋₆アルキルオキシカルボニル基；メチルオキシカルボニルアミノ基、
- 5 エチルオキシカルボニルアミノ基等のC₁₋₆アルキルオキシカルボニルアミノ基；メチルオキシカルボニルメチルアミノ基、エチルオキシカルボニルメチルアミノ基等のC₁₋₆アルキルオキシカルボニルC₁₋₆アルキルアミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基等のC₁₋₆アルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジC₁₋₆アルキルアミノ基；スルファモイル基；メチルスル
- 10 ファモイル基、エチルスルファモイル基等のC₁₋₆アルキルスルファモイル基；ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基等のジC₁₋₆アルキルスルファモイル基；スルファモイルアミノ基；メチルスルファモイルアミノ基、エチルスルファモイルアミノ基等のC₁₋₆アルキルスルファモイルアミノ基；ジメチルスルファモイルアミノ基、ジエチルスルファモイルアミノ基等のジC₁₋₆ア
- 15 ルキルスルファモイルアミノ基；メチルスルファモイルメチルアミノ基、エチルスルファモイルメチルアミノ基等のC₁₋₆アルキルスルファモイルC₁₋₆アルキルアミノ基；ジメチルスルファモイルメチルアミノ基、ジエチルスルファモイルメチルアミノ基等のジC₁₋₆アルキルスルファモイルC₁₋₆アルキルアミノ基；スルファモイルオキシ基；メチルスルファモイルオキシ基、エチルスルファモイ
- 20 ルオキシ基等のC₁₋₆アルキルスルファモイルオキシ基；ジメチルスルファモイルオキシ基、ジエチルスルファモイルオキシ基等のジC₁₋₆アルキルスルファモイルオキシ基；カルバモイル基；メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等のC₁₋₆アルキルカルバモイル基；ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等のジC₁₋₆アルキルカルバモイル基；カルバモイルアミノ基；メチル
- 25 カルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基等のC₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基；ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基等のジC₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基；メチルカルバモイルメチルアミノ基、エチルカルバモイルメチルアミノ基等のC₁₋₆アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキルアミノ基；ジメチルカルバモイルメチルアミノ基、ジエチルカルバモ

イルメチルアミノ基等のジC₁₋₆アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキルアミノ基；カルバモイルオキシ基；メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等のC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基；ジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等のジC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等のC₁₋₆アルキルスルホニル基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等のC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基；メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基等のC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基が例示される。

具体的なR₁又はR₁'としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基、シアノ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、t-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、メチルオキシメチルオキシ基、エチルオキシメチルオキシ基、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、メチルオキシカルボニルアミノ基、エチルオキシカルボニルアミノ基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基等が例示され、

R₁とR₁'とが一緒になって形成される基としては、オキソ基、エチレンケタール基等が例示される。

R₁又はR₁'として好ましくは、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、メチルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、オキソ基、エチレンケタール基等が推奨される。

R₂としては、水素原子若しくは水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を表すか、又はR₂と、R₂'若しくはR₃'とが一緒になって、C₁₋₃アルキレン基若しくはオキシC₁₋₃アルキレン基を形成する。

具体的なR₂としては、水素原子、メチル基、エチル基等が例示され、

R₂と、R₂'若しくはR₃とが一緒になって形成されるC₁₋₃アルキレン基若しくはオキシC₁₋₃アルキレン基としては、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-等が例示される。

R_2 として好ましくは、水素原子が推奨され、 R_2 と、 R_2' 若しくは R_3 とが一緒になって形成される C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基として好ましくは、 $-CH_2CH_2-$ が推奨される。

5 R_2' としては、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R_2' と、 R_2 若しくは R_3' とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成する。

具体的な R_2' としては、水素原子、メチル基、エチル基等が例示され、 R_2' と R_2 若しくは R_3' とが一緒になって形成される C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 等が例示される。

R_2' として好ましくは、水素原子が推奨され、 R_2' と R_2 若しくは R_3' とが一緒になって形成される C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基として好ましくは、 $-CH_2CH_2-$ が推奨される。

15 R_3 としては、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ $[\alpha]$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R_3 と、 R_3' 若しくは R_2' とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成する。

具体的な R_3 としては、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルメチルアミノ基、シアノ基、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メチルカルボニルメチル基、メチルカルボニルオキシメチル基、2-ヒドロキシイソプロピル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、メチルスルホニルメチルアミノメチル基、スルファモイルアミノメチル基、ジメチルスルファモイルアミノメチル基等が推奨され、 R_3 と R_2 若しくは R_3'

が一緒になって形成される C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 等が例示される。

5 R_3 として好ましくは、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、メチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルメチルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、ジメチルスルファモイルアミノメチル基等が推奨される。

10 R_3' としては、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ $[\alpha]$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R_3' と、 R_3 若しくは R_2' とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成する。

15 具体的な R_3' としては、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルメチルアミノ基、シアノ基、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メチルカルボニルメチル基、メチルカルボニル
20 オキシメチル基、2-ヒドロキシイソプロピル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、メチルスルホニルメチルアミノメチル基、スルファモイルアミノメチル基、ジメチルスルファモイルアミノメチル基等が推奨され、 R_3' と R_2' 若しくは R_3 が一緒になって形成される C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 等が例示される。
25

R_3' として好ましくは、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、メチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルメチルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル

基、ジメチルスルファモイルアミノメチル基等が推奨される。

R_4 としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基若しくは C_{1-6} アルキルスルホニル基を表すか、又は
 5 Z が $-C(R_7)-$ である場合、 R_4 と R_7 とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは
 10 $-N(R_9)-CH(R_8)-$ を形成する。

具体的な R_4 としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、アセチル基、エチルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、
 15 メチルカルボニルアミノ基、メチルスルホニル基等が例示され、

又、 Z が $-C(R_7)-$ である場合の R_4 と R_7 とが一緒になって形成される基として具体的には、 R_4-R_7 として $-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-O-C(CH_3)_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 等が例示される。
 20

R_4 として好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、シアノ基、ホルミル基、トリフルオロメチル基等が例示され、 Z が $-C(R_7)-$ である場合の R_7 と R_4 とが一緒になって形成される基として好ましくは、
 25 R_4-R_7 として $-CH_2-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 等が例示され、特に、 R_4 として、水素原子、フッ素原子、メチル基等が推奨され、又は、 R_7 と R_4 とが一緒になって、 R_4-R_7 として $-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 又

は $-N(CH_3)-CH_2-$ 等を形成する基が推奨される。

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-SO_2-$ を表し、 R_a としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、 $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、
5 ジ $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基等を表す。

R_a として具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、メチルカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基等が例示され、好ましくは水素原子、メチル基等が推奨される。

10 Xとして具体的には、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(C_2H_5)-$ 、 $-N(COCH_3)-$ 、 $-N(CONH_2)-$ 、 $-N(OCNHCH_3)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 等が例示され、好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(CH_3)-$ 等が推奨され、より好ましくは $-CH_2-$ が推奨される。

15 Zとしては、 $-C(R_7)-$ 又は $-N-$ を表し、 R_7 としては、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基等を表すか、又は R_7 と R_4 とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは $-CH(R_8)-N(R_9)-$ を
20 形成する。

R_7 として具体的には、水素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基等が例示され、好ましくは水素原子、フッ素原子、メチル基等が推奨され、 R_7 と R_4 とが一緒になって形成される基として具体的には、 R_4-R_7 として $-CH_2-$
25 $O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-O-C(CH_3)_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 等が例示され、好ましくは、 R_4-R_7 として $-CH_2-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-$

O—CO—、—CO—O—、—CO—CH₂—、—O—CH₂—、—N(CH₃)—CH₂—等が挙げられ、更に好ましくは—CH₂—O—、—CH(CH₃)—O—、—C(CH₃)₂—O—又は—N(CH₃)—CH₂—が推奨される。

R₈及びR₈'としては、同一又は異なって、水素原子、水酸基、水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基等を表す。

R₈及びR₈'として具体的には、水素原子、メチル基、エチル基等が例示され、好ましくは、水素原子、メチル基等が推奨される。

R₉としては、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、ホルミル基等を表し、具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、メチルスルホニル基等が例示され、好ましくは水素原子、メチル基等が推奨される。

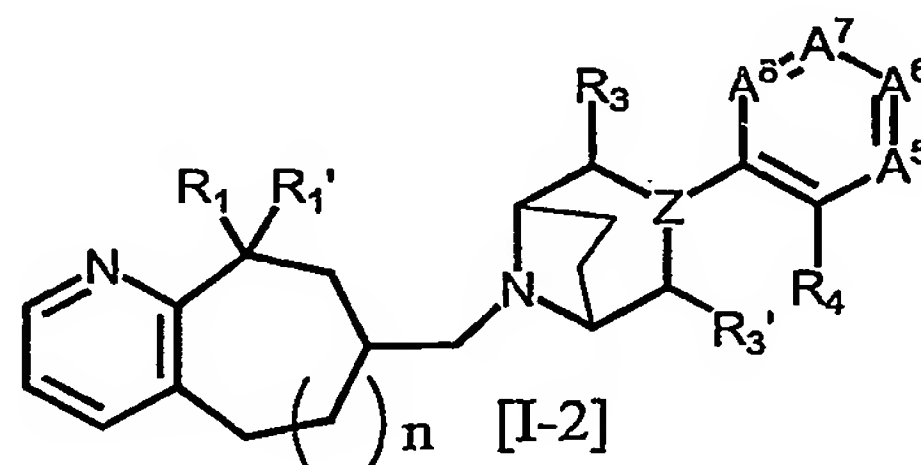
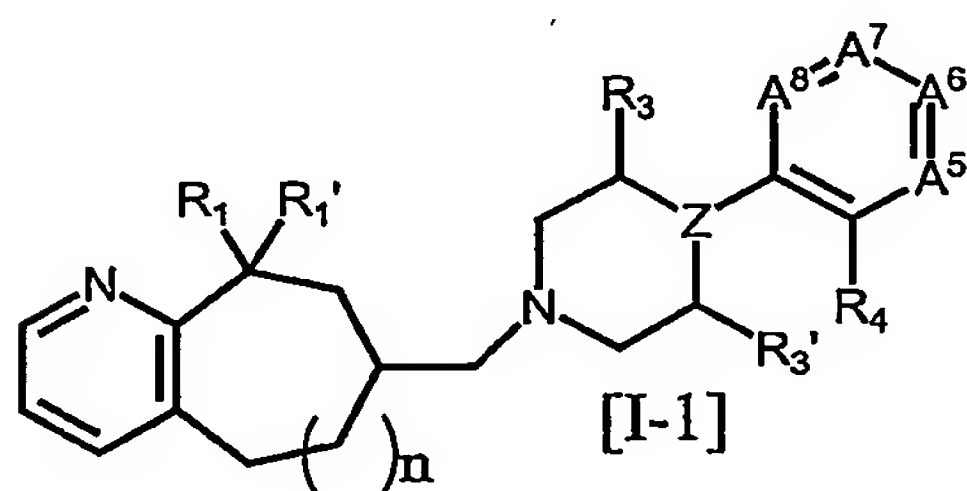
Zとして好ましくは、—CH—、—CF—、—C(CH₃)—が推奨され、更に、Zが—C(R₇)—である場合のR₇とR₄とが一緒になって形成される基として好ましくは前記記載のものが推奨される。

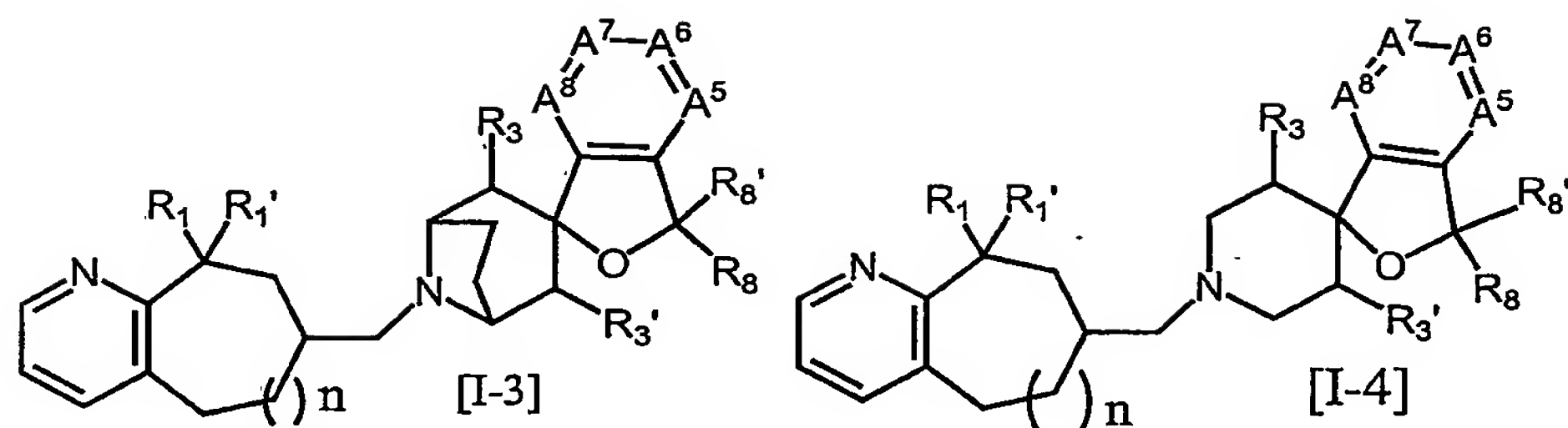
Yとしては、—CH₂—又は—N(R_a)—を表し、R_aは前記に同じである。

Yとして具体的には、—CH₂—、—NH—、—N(CH₃)—、—N(C₂H₅)—、—N(COCH₃)—、—N(CONH₂)—、—N(OCNHCH₃)—等が例示され、好ましくは—CH₂—、—NH—等が推奨され、より好ましくは—CH₂—が挙げられる。

Yとnとの組み合わせとしては、n=0であるか、又はn=1であり且つYが—CH₂—が推奨される。

本発明において、好ましい化合物の形態としては、以下のものが例示される。





[式中、各記号は前記に同じである。]

そして、本発明の化合物として具体的には、例えば以下のものが例示される。

表 1.

番号	構造式	番号	構造式
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

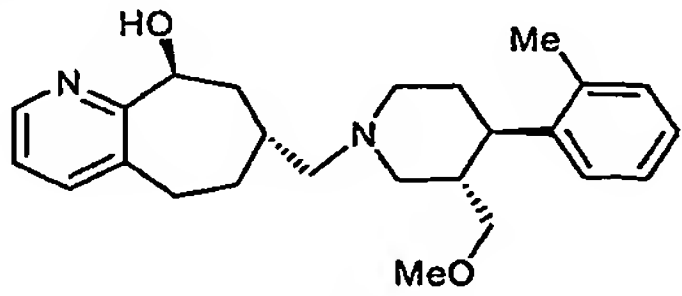
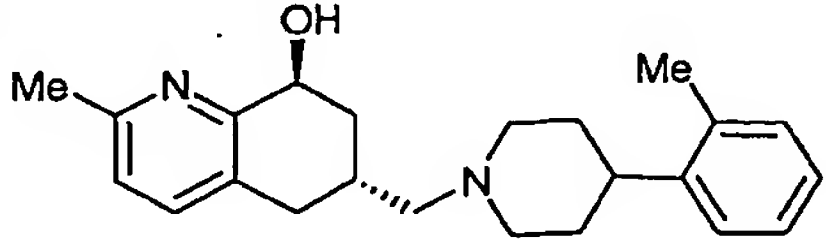
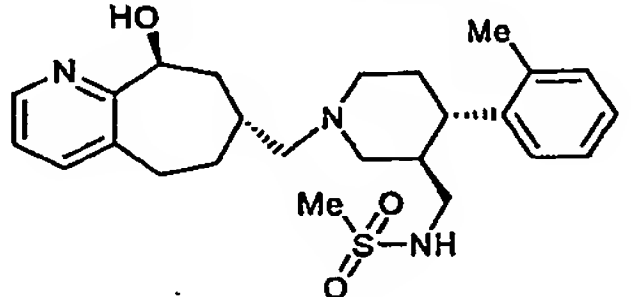
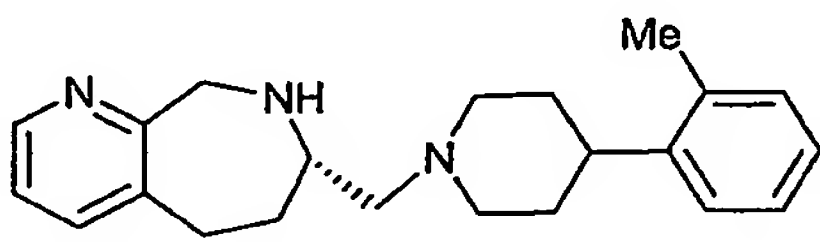
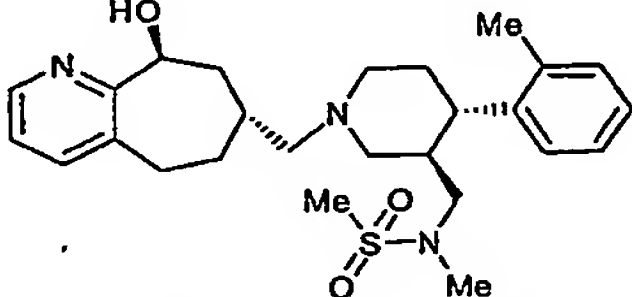
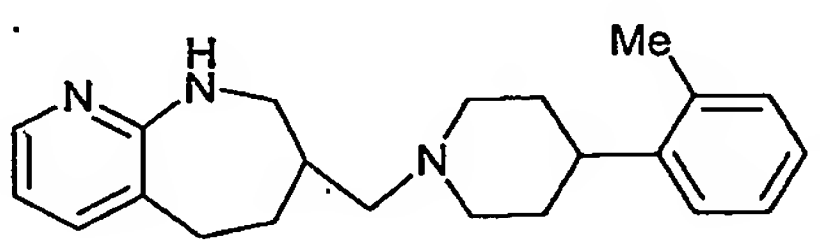
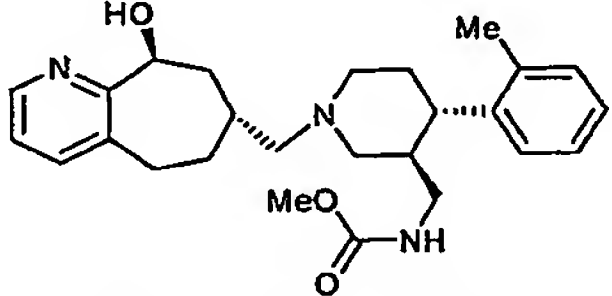
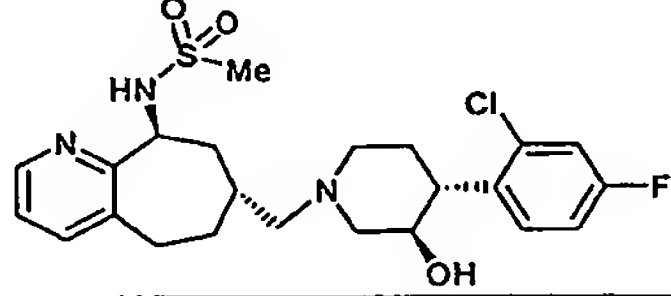
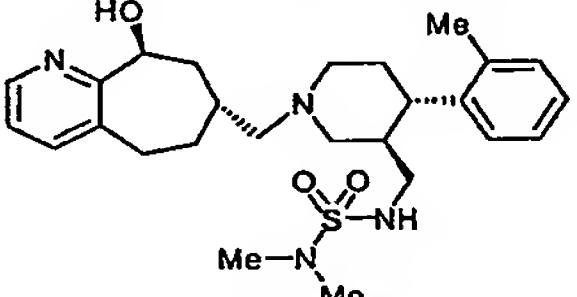
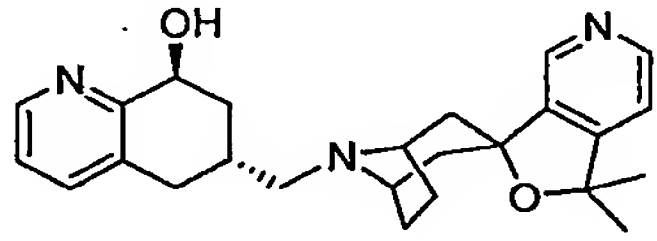
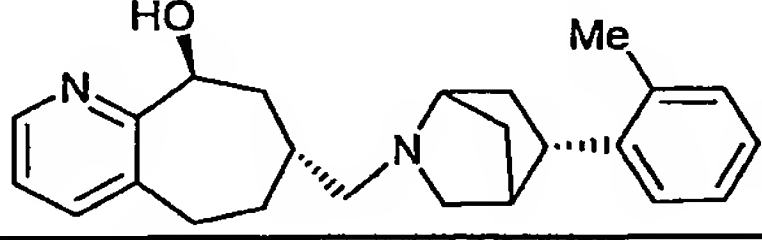
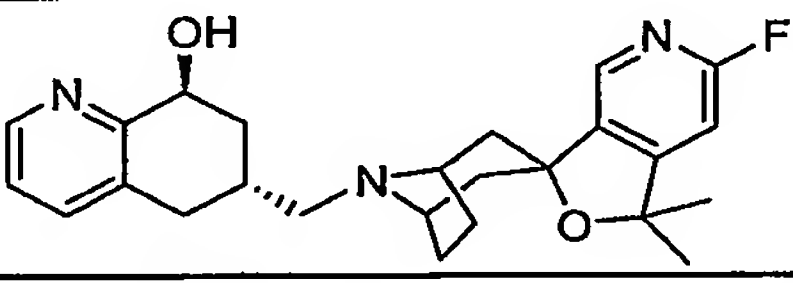
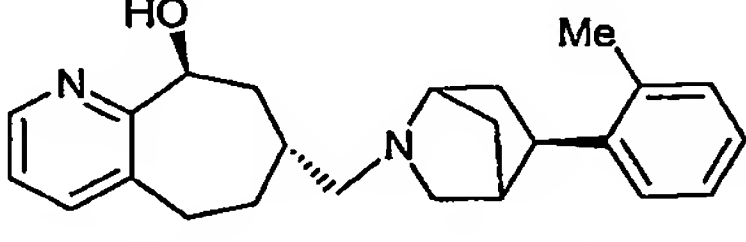
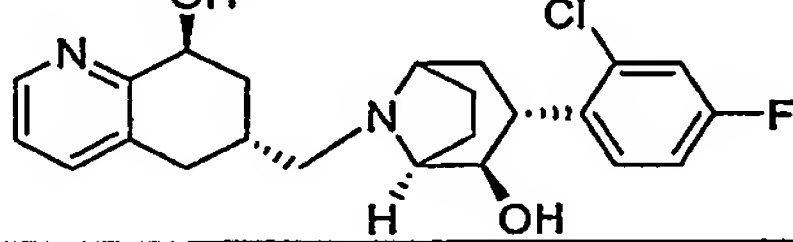
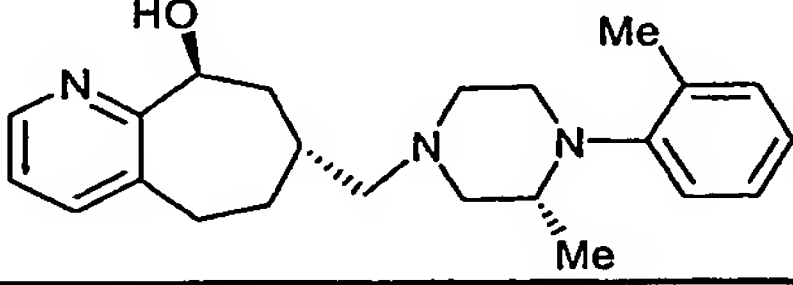
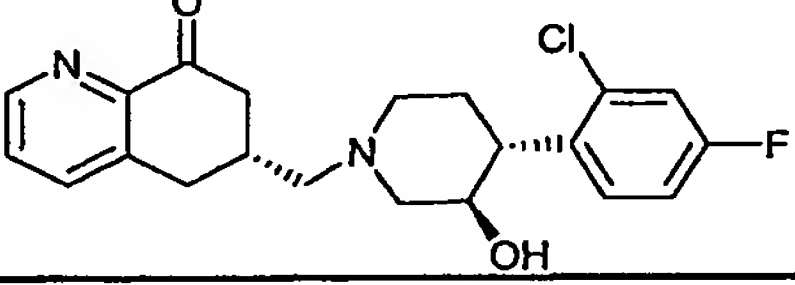
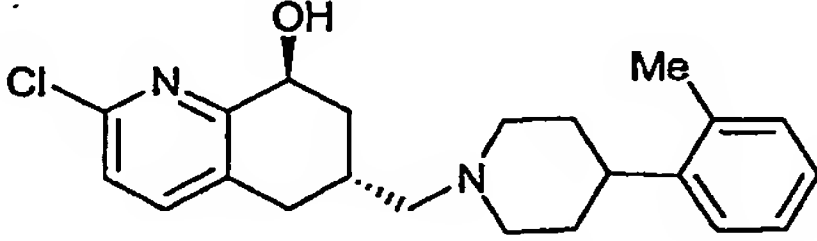
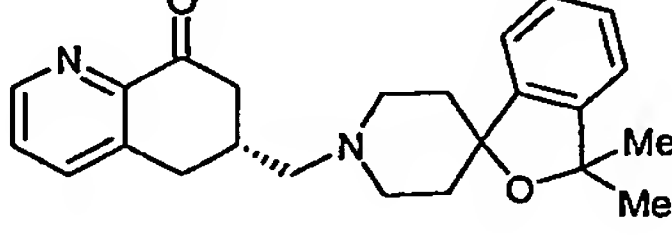
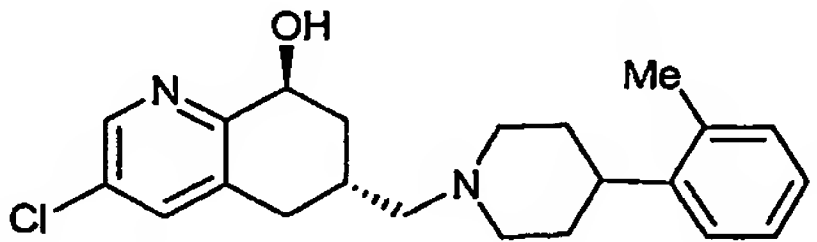
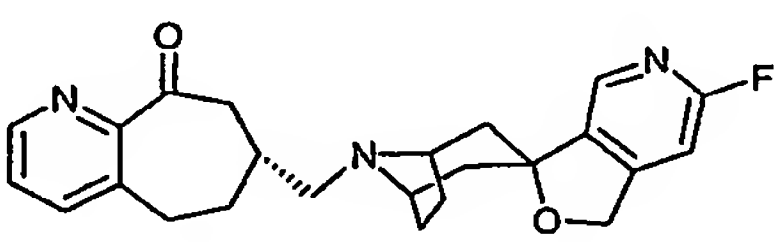
表 2.

番号	構造式	番号	構造式
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

表 3.

番号	構造式	番号	構造式
37		46	
38		47	
39		48	
40		49	
41		50	
42		51	
43		52	
44		53	
45		54	

表 4.

番号	構造式	番号	構造式
55		65	
56		66	
57		67	
58		68	
59		69	
60		70	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	

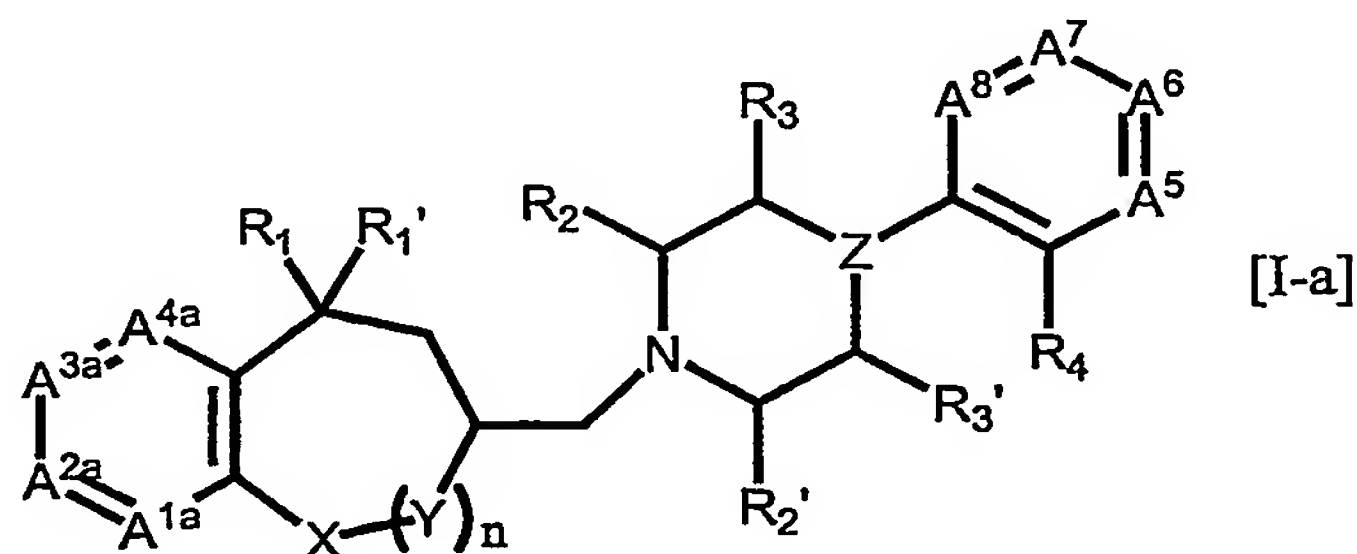
本発明の化合物として好ましくは、

- ・ (7 R, 9 S) - 7 - (スピロ [8 - アザ - ビシクロ [3. 2. 1] オクター
3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8,
9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- 5 ・ (6 R, 8 S) - 6 - (スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペ
リジン] - 1' - イルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 -
オール)、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オートリ
ル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シ
10 クロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - (4 - フルオロ - オートリ
ル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラ
ヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - (6' - アザ - 5' - フルオロ - スピロ [8 - アザ - ビ
15 シクロ [3. 2. 1] - オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8
- イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリ
ジン - 9 - オール、
- ・ (6 R, 8 S) - 6 - (3, 3 - ジメチル - スピロ [イソベンゾフラン - 1
(3 H), 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラ
20 ヒドロ - キノリン - 8 - オール、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - (1 - メチルスピロ - [2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
ドル - 3, 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テト
ラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (6 R, 8 S) - 6 - [4 - (2 - クロロフェニル) - 4 - フルオロピペリジ
25 ン - 1 - イルメチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - 4 - (2 - クロロフェニル) -
3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ
- 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R, 4 R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフ

- エニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テ
トラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (6 R, 8 S) - 6 - [(3 R, 4 R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフ
エニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 5, 6, 7, 8 - テ
- 5 トラヒドロキノリン - 8 - オール、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 -
フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5
H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - メチル - 4 - フェニルピペ
10 リジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプ
タ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ N - { (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R, 4 R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フル
オロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8,
9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イル} メタンスル
15 ホンアミド、
- ・ (6 R, 8 S) - 6 - [(5' - フルオロ - 3', 3' - ジメチル - 3' H -
6' - アザスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3, 1' - イソ
ベンゾフラン] - 8 - イル) メチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリ
ン - 8 - オール、及び
- 20 ・ (6 R, 8 S) - 6 - [(1 S*, 2 R*, 3 R*) - 3 - (2 - クロロ - 4 -
フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ
ン - 8 - イルメチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール等
が例示され、特に、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オートリ
25 ル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シ
クロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - (4 - フルオロ - オートリ
ル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラ
ヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

- ・ (7R, 9S) - 7 - (6' - アザ - 5' - フルオロスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2. 1] - オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- 5 ・ (7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4R*) - 4 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (6R, 8S) - 6 - [(3R, 4R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 5, 6, 7, 8 -
- 10 テトラヒドロキノリン - 8 - オール、
- ・ N - { (7R, 9S) - 7 - [(3R, 4R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イル } メタンスルホンアミド、
- 15 ・ (6R, 8S) - 6 - [(5' - フルオロ - 3', 3' - ジメチル - 3' H - 6' - アザスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3, 1' - イソベンゾフラン] - 8 - イル) メチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、及び
- ・ (6R, 8S) - 6 - [(1S*, 2R*, 3R*) - 3 - (2 - クロロ - 4 -
- 20 フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イルメチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール等が推奨される。

さらに、本発明は、一般式 [I - a]



- 25 [式中、A^{1a}、A^{2a}、A^{3a}及びA^{4a}は、各々独立して、-C(R₅)-、-

N-又は-N(O)-を表し、但しA^{1a}、A^{2a}、A^{3a}及びA^{4a}のうち少なくとも1つは-N-又は-N(O)-であり、A⁵、A⁶、A⁷、A⁸、R₁、R₁'、R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₅、X、Y、Z及びnは、前記に同じである]で表される化合物を提供する。

- 5 一般式[I-a]で表される化合物として具体的には、以下のものが例示される。

表A.

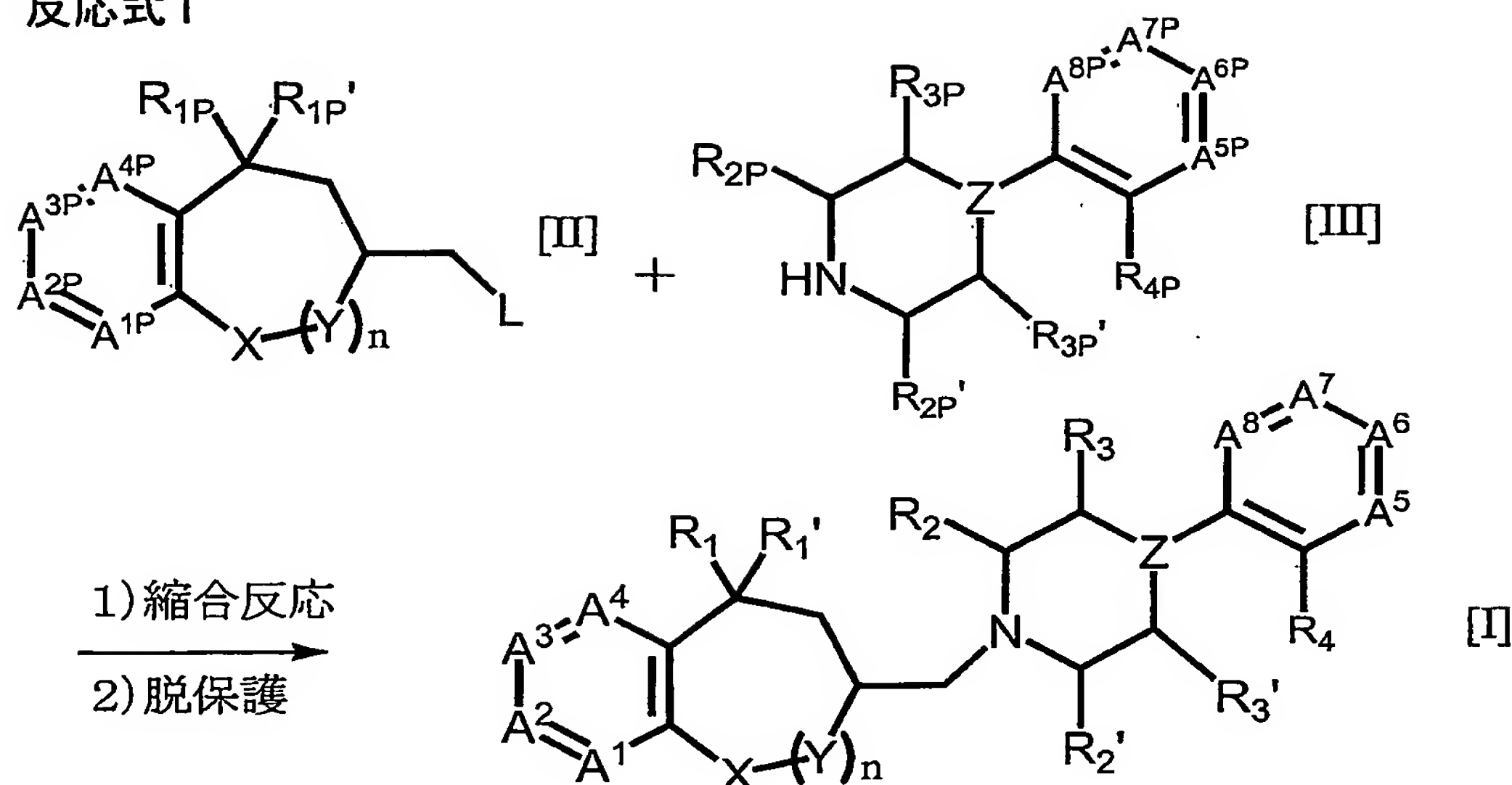
番号	構造式	番号	構造式
75		79	
76		80	
77		81	
78		82	

10 一般式[I]で表される化合物の製造方法

一般式[I]で表される化合物は、以下の方法により調製可能である。

製造方法1

反応式1



- [式中、Lは、脱離基を表し、 R_{1P} は、保護基を有していてもよい R_1 を表し、 R_{1P}' は保護基を有していてもよい R_1' を表し、 R_{2P} は、保護基を有していてもよい R_2 を表し、 R_{2P}' は、保護基を有していてもよい R_2' を表し、 R_{3P} は、保護基を有していてもよい R_3 を表し、 R_{3P}' は、保護基を有していてもよい R_3' を表し、 R_{4P} は、保護基を有していてもよい R_4 を表し、 A^{1P} は、保護基を有していてもよい A^1 を表し、 A^{2P} は、保護基を有していてもよい A^2 を表し、 A^{3P} は、保護基を有していてもよい A^3 を表し、 A^{4P} は、保護基を有していてもよい A^4 を表し、 A^{5P} は、保護基を有していてもよい A^5 を表し、 A^{6P} は、保護基を有していてもよい A^6 を表し、 A^{7P} は、保護基を有していてもよい A^7 を表し、 A^{8P} は、保護基を有していてもよい A^8 を表し、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、X、Y、Z及びnは、前記に同じである。]

- 一般式[II]で表される化合物と一般式[III]で表される化合物とを、好ましくは溶媒中、塩基性触媒の存在下縮合し、続いて必要に応じて保護基を除去(脱保護)することにより一般式[I]で表される化合物を得る。

- 溶媒としては、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、1,4-ジオキサン(以下、「ジオキサン」という)、ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド(以下「DMSO」という)等が例示される。

塩基性触媒としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の有機性アミン；炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の無機アミンが例示され、

- 5 好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が推奨される。

塩基性触媒の使用量としては、一般式[II]で表される化合物1.0当量につき1.0～10当量が例示され、好ましくは2.0～5.0当量が推奨される。

反応温度としては、室温～150℃が例示され、好ましくは50～120℃が推奨される。

- 10 又、反応促進のためヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を反応系に加えてもよい。この場合の添加量としては、一般式[II]で表される化合物1モルにつき、0.01～10モルが例示され、好ましくは5.0～10モルが推奨される。

一般式[III]で表される化合物の使用量としては、一般式[II]で表される化合物1.0モルにつき、0.9～1.5モルが例示され、好ましくは1.0～1.

- 15 3モルが推奨される。

尚、一般式[II]で表される化合物または一般式[III]で表される化合物が保護基を有する場合は、縮合反応後に該保護基を脱保護すればよい。脱保護の方法としては、従来公知の方法により行うことが可能であり、例えばプロテクティブグループスインオルガニックシンセシス (Protective Groups
20 in Organic Synthesis), T. W. Greene 著、John Wiley & Sons (1981年) 等の文献に記載の方法に準じて行うことができる。

保護基は、オキシ基、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、ホルミル基に使用することが可能である。

- 25 オキシ基の保護基としては、例えば、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基（以下、「TBDMS」ということがある）、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシ

メチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基、テ
トラヒドロピラニル基、ベンジル基（以下、「Bn」という）、p-メトキシベ
ンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロ
ベンジル基、トリチル基等のアラルキル基、ホルミル基、アセチル基等のアシル
5 基、ベンゾイル基（以下、「Bz」という）等が挙げられ、特にメトキシメチル
基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、
tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプ
ロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基、2-プロペニル基等の低級アル
10 ケニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベン
ズヒドリル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-
ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒ
ドリル基等が好ましい。

アミノ基の保護基としては、ベンジル基（以下、「Bn」という）、tert-ブ
15 チルオキシカルボニル基（以下、「Boc」という）、ベンジルオキシカルボニ
ル基（以下、「Z」という）、メタンスルホニル基等が挙げられる。

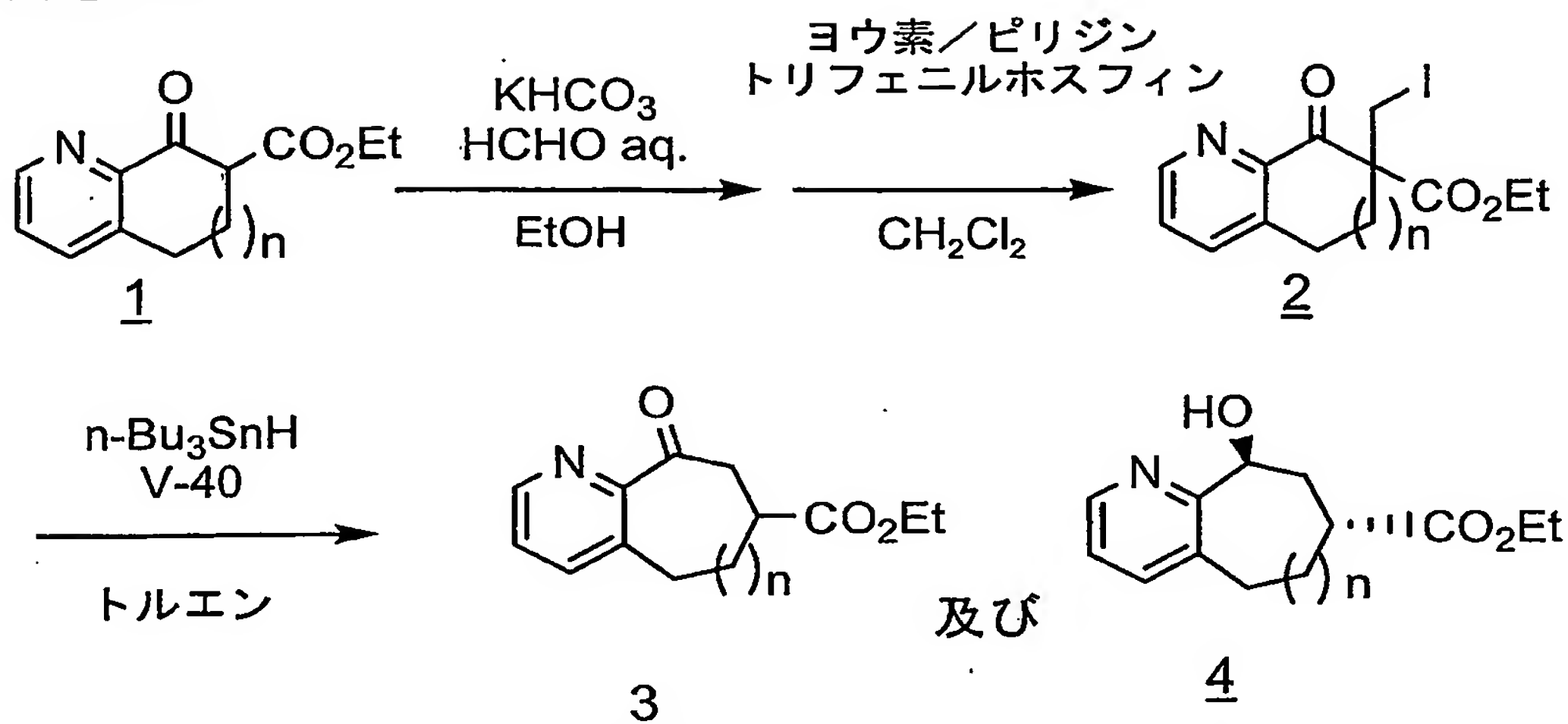
一般式[II]で表される化合物において、脱離基Lとしては、塩素原子、臭素原
子、ベンゼンスルホニルオキシ基、o-トルエンスルホニルオキシ基、m-トル
エンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニル
20 オキシ基等が例示され、好ましくはp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンス
ルホニルオキシ基等が推奨される。

製造方法2

一般式[II]で表される化合物は、一般式[II]における置換基の位置の相違、n
の数等の相違等に応じて、以下の方法、その方法に準じる方法、又は実施例に記
25 載の方法等により調製することができる。

製造方法2-1

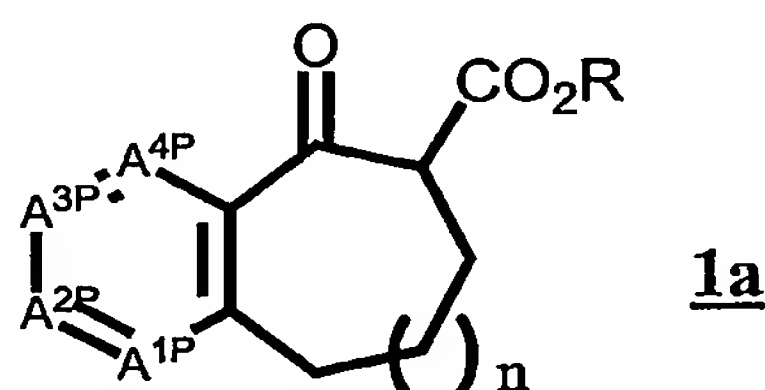
反応式2



化合物1を、エタノール中、炭酸水素カリウムの存在下、例えば約50℃で約4時間ホルマリン溶液と反応させヒドロキシメチル化し、得られたアルコール体を塩化メチレン中、ピリジン及びトリフェニルホスフィンの存在下、室温で約18時間ヨウ素と反応させることにより化合物2を得る。化合物2を、トルエン中、水素化トリブチルスズ（「 $\text{n-Bu}_3\text{SnH}$ 」という）及びV-40 [1,1'-アゾビス（シクロヘキサン-1-カルボニトリル）を意味する]の存在下、例えば約135℃で約4時間加熱反応を行うことにより化合物3及び化合物4（注：水素化トリブチルスズを増やすと4が優先的に得られる）を得る。

- 10 尚、化合物1又はその誘導体は、WO 02/76950号、WO 03/70706号、テトラヘドロン、1992年、48巻、4038頁；テトラヘドロンレターズ、2001年、42(37)、6593-6594頁；Monatshefte fuer Chemie、(1974年)、105(1)、179-86頁等に記載の方法により調製可能である。

更に、前記反応を化合物1の代わりに化合物1a



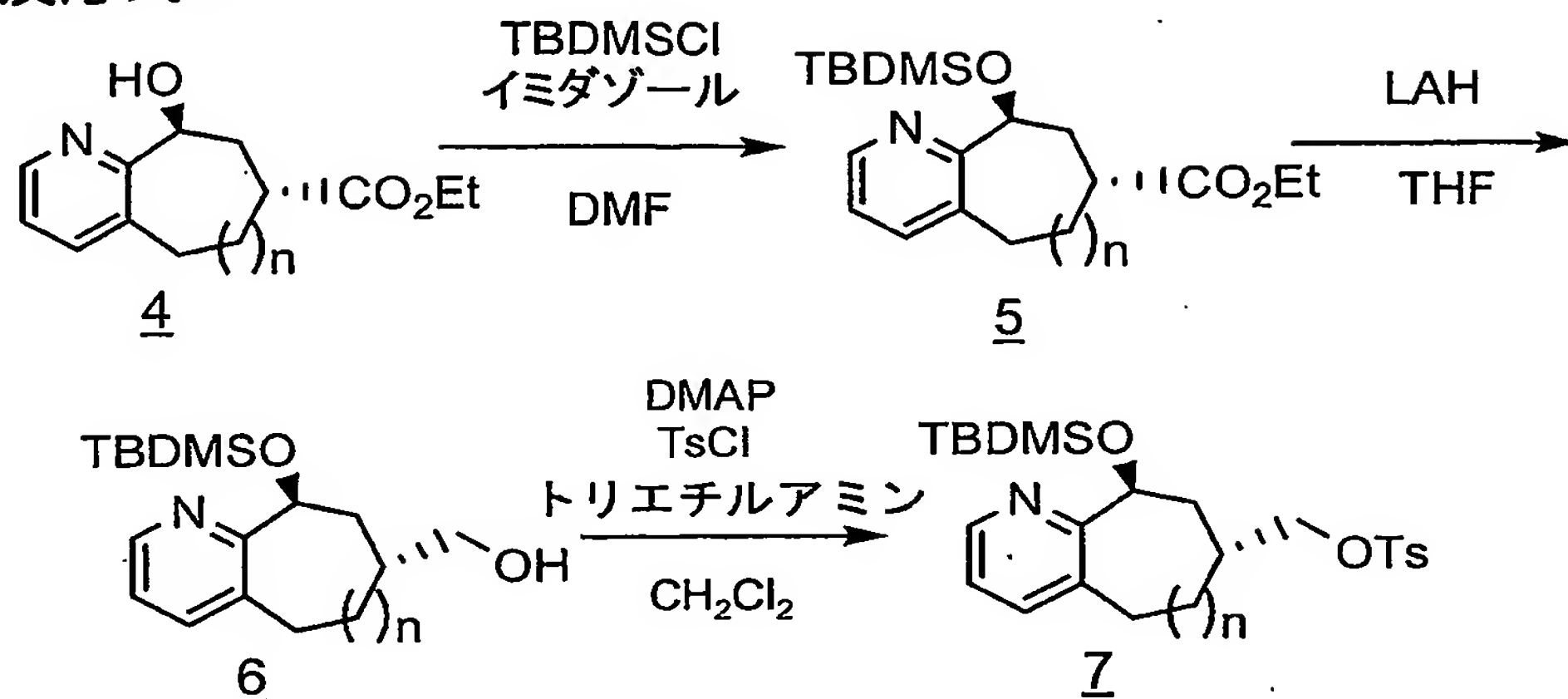
15

を用いて行う場合は、側鎖の置換基を適宜保護し反応を行うことが可能である。保護基の種類としては、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene著、John Wiley

& Sons (1981年) が参照される。

製造方法 2-2

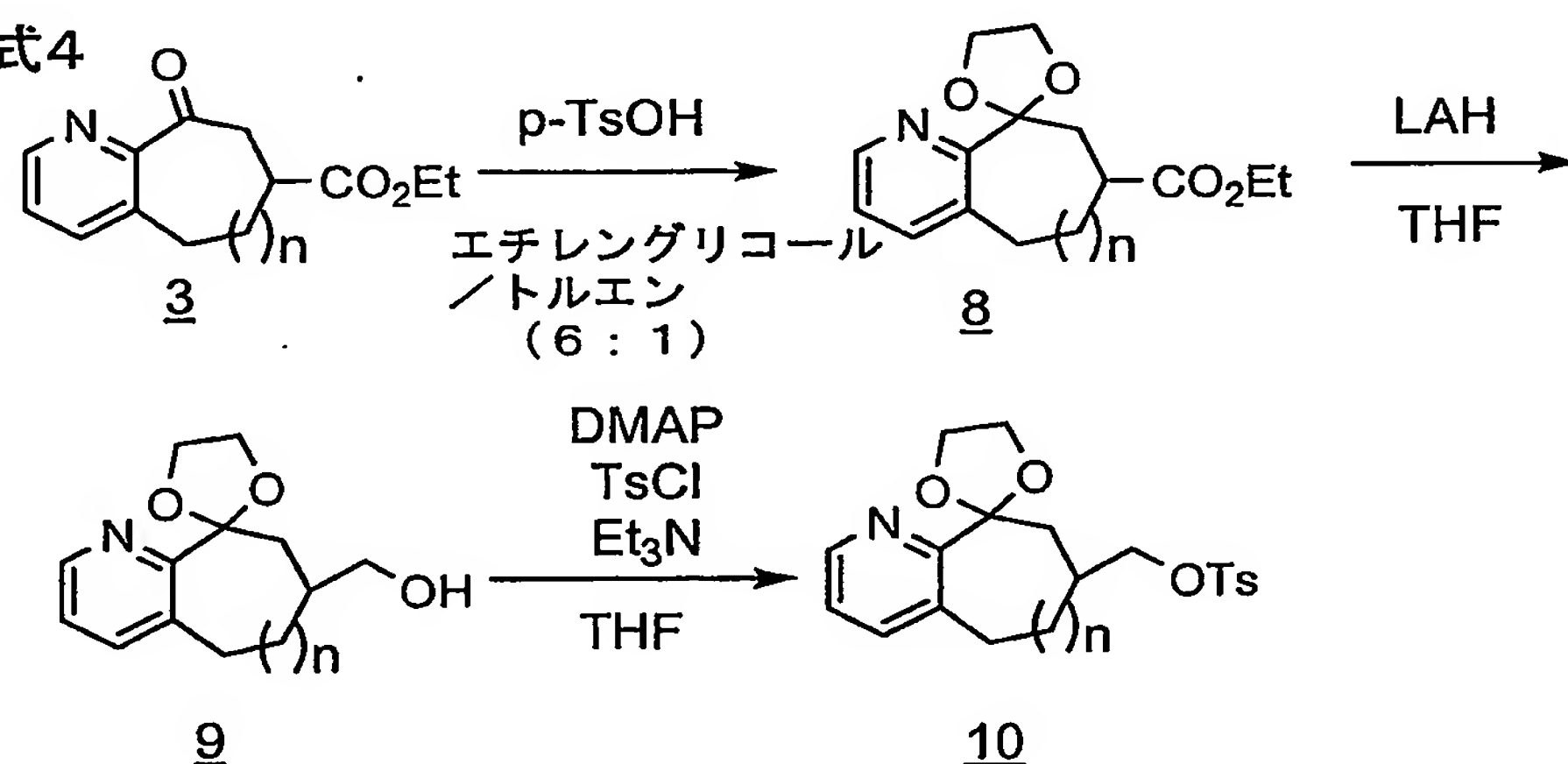
反応式 3



化合物 4 を、DMF 中、イミダゾール存在下、室温で一昼夜 t-ブチルジメチルクロシラン（以下、「TBDMSCl」ということがある）と反応させ化合物 5 を得る。化合物 5 を、THF 中、水素化リチウムアルミニウム（以下、「LAH」という）を用いて室温で約 30 分攪拌することによりエステルを還元し化合物 6 を得る。続いて化合物 6 を、塩化メチレン中、トリエチルアミン及びジメチルアミノピリジン（以下、「DMAP」という）存在下、室温にてトシルクロリド（以下、「TsCl」ということがある）を用いてトシル化を行い化合物 7 とする。

製造方法 2-3

反応式 4

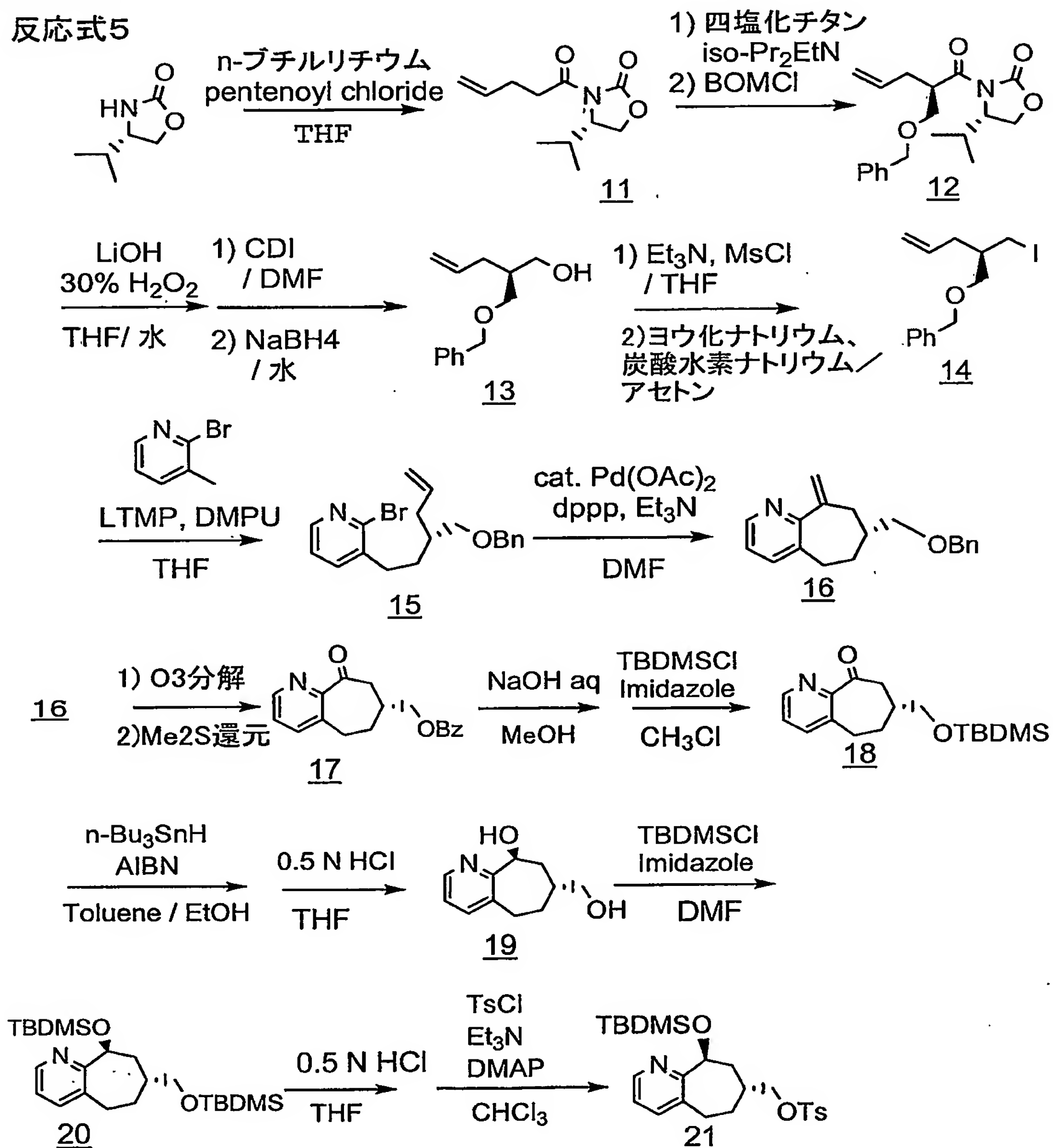


化合物 3 を、トルエン中、p-トルエンスルホン酸（以下、「p-TsOH」ということがある）触媒の存在下、エチレングリコールを用いて例えば約 130℃

で一昼夜ケタール化を行い化合物8とする。化合物8をTHF中でLAHにより氷冷下、約1時間水素化還元反応し、化合物9とする。更に、化合物9を、THF中、トリエチルアミン及びDMA P存在下、TsClを用いて例えば約50℃にてトシル化することにより化合物10とする。

5 製造方法2-4

反応式5

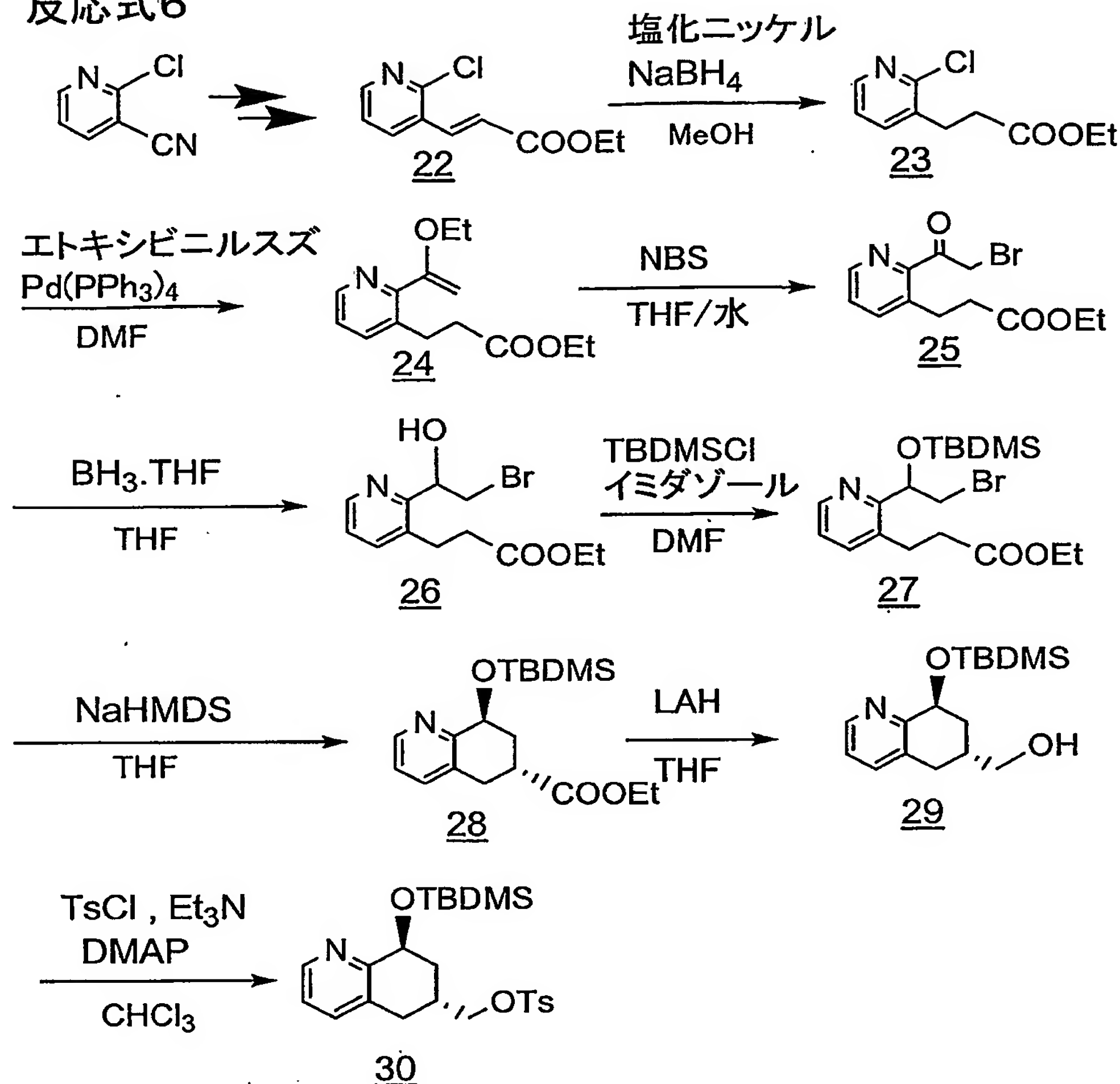


市販の4-イソプロピル-2-オキサゾリジノンを、THF中、n-ブチルリチウムの存在下、塩化ペンテノイルと-78℃から室温で反応させることにより化合物11を得る。化合物11を、塩化メチレン中、四塩化チタン及びジイソブ

- ロピルエチルアミンの存在下、約0℃にてベンジルククロメチルエーテル（「BOMC 1」という）と反応させ、化合物1 2を得る。化合物1 2を、氷冷下、アルカリ性過酸化水素水を用いて加水分解を行い、得られたカルボン酸を1, 1-カルボニルジイミダゾール（「CDI」という）を用いてイミダゾリドとした後
- 5 水素化ホウ素ナトリウムを加えて水素化還元を行い、化合物1 3とする。化合物1 3を、従来公知の方法に従いメシル化及びヨウ素化を経て化合物1 4とする。化合物1 4を、THF中、1, 3-ジメチルー3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピルイミジノン（「DMPU」という）の存在下、リチウムテトラメチルピペリジド（「LTMP」という）及び2-ブロモ-3-メチルピリジン
- 10 より調製したリチウム試薬と反応を行い、化合物1 5を得る。化合物1 5を、DMF中、触媒量の酢酸パラジウム及び1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン（「dppp」という）の存在下、たとえば約130℃にて環化反応を行い化合物1 6を得る。続いて化合物1 6を、従来公知の方法によりオゾン分解を行い、更にジメチルスルフィドで還元することにより化合物1 7を得る。化合物1
- 15 7のベンゾイル基を水酸化ナトリウム水溶液によるアルカリ加水分解後、得られたアルコールを公知方法によりt-ブチルジメチルシリル化を行い化合物1 8とする。更に化合物1 8を、トルエン/エタノール混合溶媒中、約0.25当量のアゾイソブチロニトリル（「AIBN」という）の存在下、約2.5当量の水素化トリブチルスズと例えば約90℃で反応を行い、更に、生成物を塩酸処理することにより化合物1 9を得る。化合物1 9を、再度t-ブチルジメチルシリルクロリドを用いてt-ブチルジメチルシリル化を行い化合物2 0とし、化合物2 0を塩酸処理して一級アルコールの保護基のみを脱保護し、得られた生成物を、公知方法により、例えば約50℃で約1時間トシル化して化合物2 1とする。

製造方法 2-5

反応式6



- 2-クロロ-3-シアノピリジンから公知の方法を用いて誘導した化合物22を、メタノール中、塩化ニッケルの存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いて室温で約9時間水素化還元することにより化合物23を得る。化合物23を、DMF中、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム〔「 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 」という〕触媒下、例えば約120℃で約6時間エトキシビニルスズと反応させることにより化合物24とする。化合物24を、THF-水の混合溶媒中、N-ブロモスクシンイミド（「NBS」という）を用いて室温下約15分間ブrom化を行い化合物25を得る。続いて化合物25を、THF中、-10℃～室温にて約1時間ボラン還元して化合物26を得る。化合物26を、DMF中、公知の方法によりt-ブチルジメチルシリルクロリドを用いて室温で一昼夜t-ブチルジメチルシリル化反応を行い化合物27とした後、化合物27を、THF中で-78～0℃にてナトリウムビストリメチルシリルアミド（「NaHMDS」

という)を用いて環化させ化合物28とする。更に化合物28を、THF中、LAHにより室温で約15分間水素化還元を行い化合物29とした後、化合物29を、クロロホルム中、例えば約50℃で3.5時間トシル化することにより化合物30を得る。

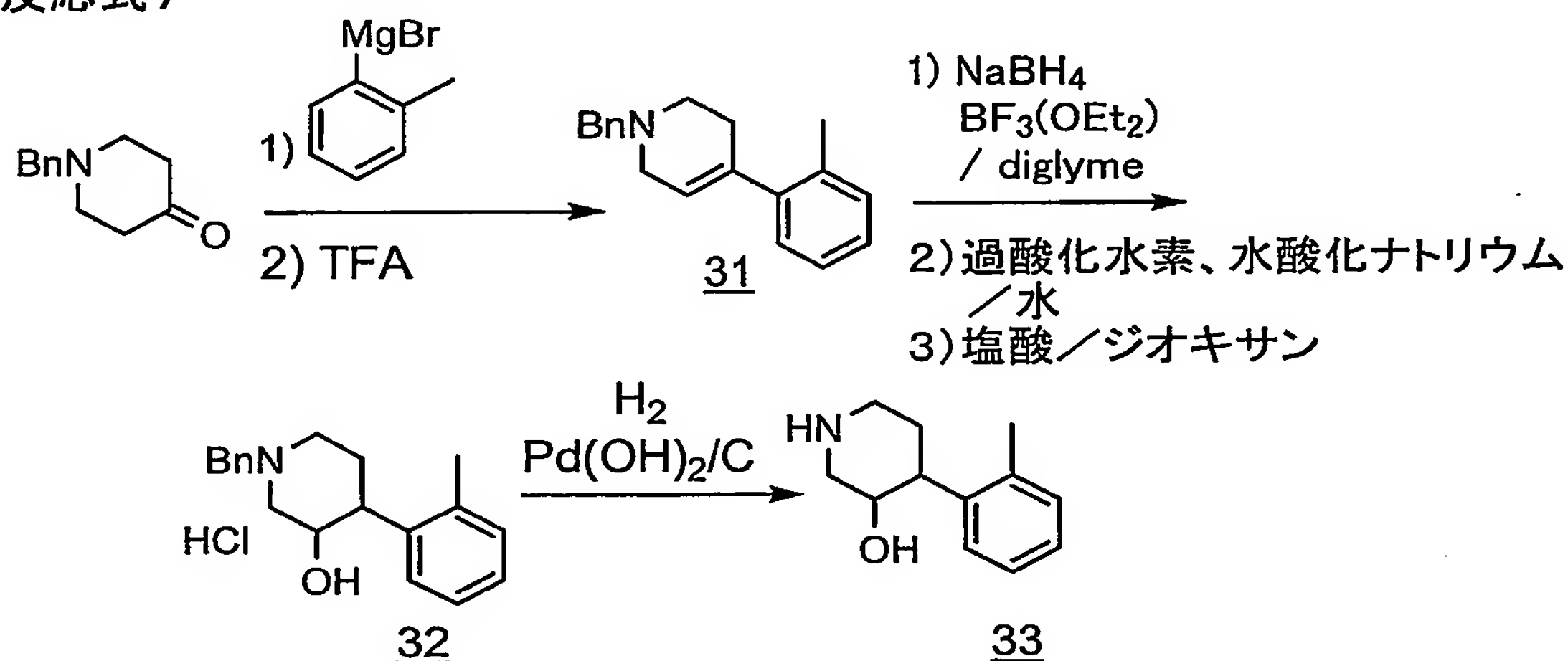
- 5 尚、上記方法で得られた化合物7、化合物10、化合物21及び化合物30は、一般式[II]で表される化合物に相当するが、該一般式[II]で表される化合物において、脱離基としてトシル基以外のもの、例えばメタンスルホニル基を採用する場合、対応する試薬、例えばメタンスルホニルクロリド等を用いて上記反応に準じて脱離基を導入すればよい。

10 製造方法3

一般式[III]で表される化合物は、以下の方法若しくはそれらの方法に準じて、又は実施例記載の方法、により調製することができるほか、WO 02/88089号に記載の方法に準じて調製可能である。

製造方法3-1

反応式7



15

o-トルイルマグネシウムブロミドとベンジルピペリドンとをTHF中、例えば約0℃で約30分間反応させて得られた付加体を、トリフルオロ酢酸(以下、「TFA」という)中で、例えば約80℃で約1時間反応させ、化合物31とする。

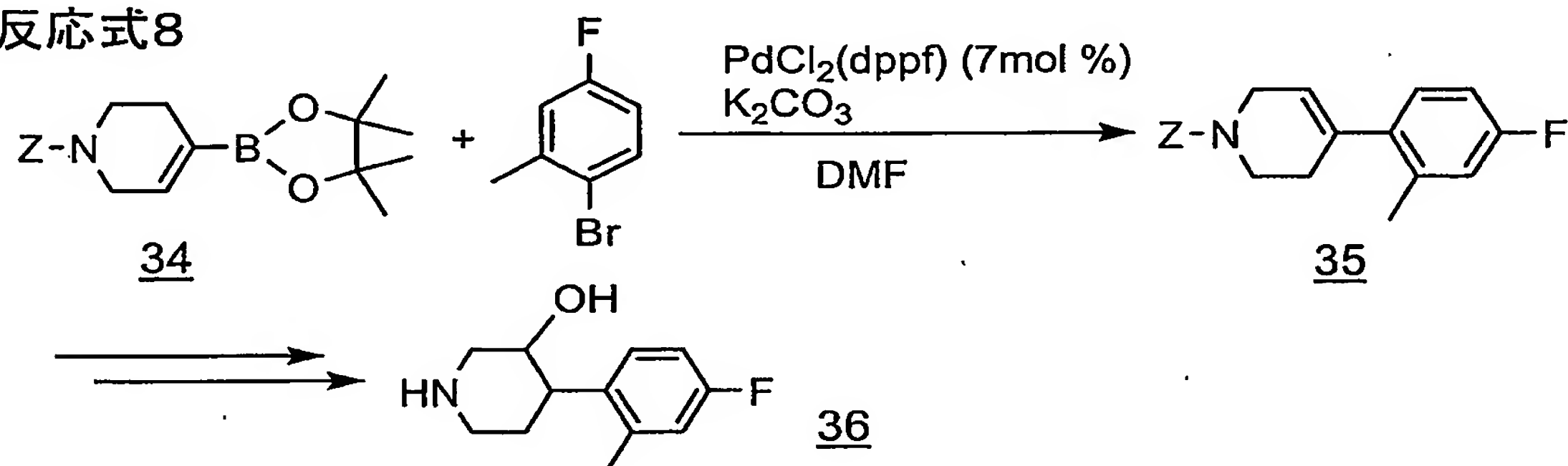
続いて化合物31を、ジグリム中、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル

- 20 錯体(BF₃・OEt₂)と水素化ホウ素ナトリウムから発生させたジボランによりヒドロホウ素化し、続いてアルカリ性過酸化水素水で処理することによりア

ルコール体とした後、塩酸／ジオキサン溶液を加え、塩酸塩である化合物 3 2 を得る。更に、化合物 3 2 のベンジル基を、メタノール／エタノールの混合溶媒中、水素気流下、水酸化パラジウム－炭素触媒を用いて加水素分解することにより化合物 3 3 とする。

5 製造方法 3－2

反応式 8

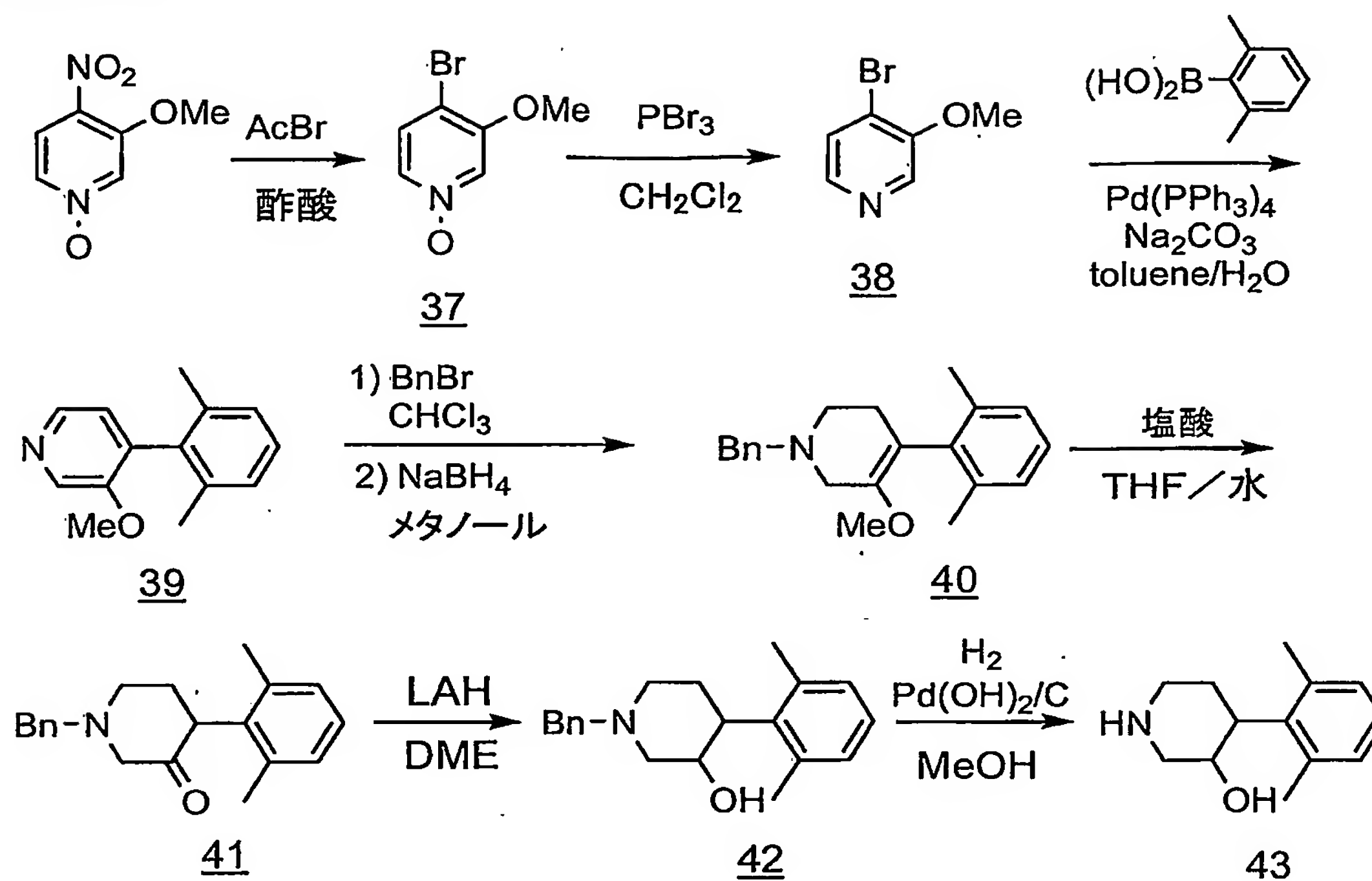


化合物 3 4 と 1－ブロモ－4－フルオロ－2－メチルベンゼンとを、DMF 中、7 モル％の塩化 [1,1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム [「 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 」という] 及び 3 当量の炭酸カリウムの存在下、例えば約 80℃ で約 6 時間攪拌することにより化合物 3 5 を得る。続いて化合物 3 5 を、製造方法 3－1 と同様に反応を行い化合物 3 6 とする。

尚、化合物 3 4 は、例えば以下の方法で調製可能である。即ち、N－ベンジルオキシカルボニルピペリジン－4－オンを、THF 中で－78℃ にてリチウムビストリメチルシリルアミドと反応させ、続いて N－フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)を加えて－78～0℃ で約 2 時間攪拌することにより 4－トリフルオロメタンスルホンイルオキシ－N－ベンジルオキシカルボニル－1,2,3,6－テトラヒドロピリジンを得る。得られた化合物を、ジャーナルオブオルガニックケミストリー (J. Org. Chem.), 62 (19)、6458－6459 頁、1997 年に記載の方法に準じて反応を行い、化合物 3 4 とする。

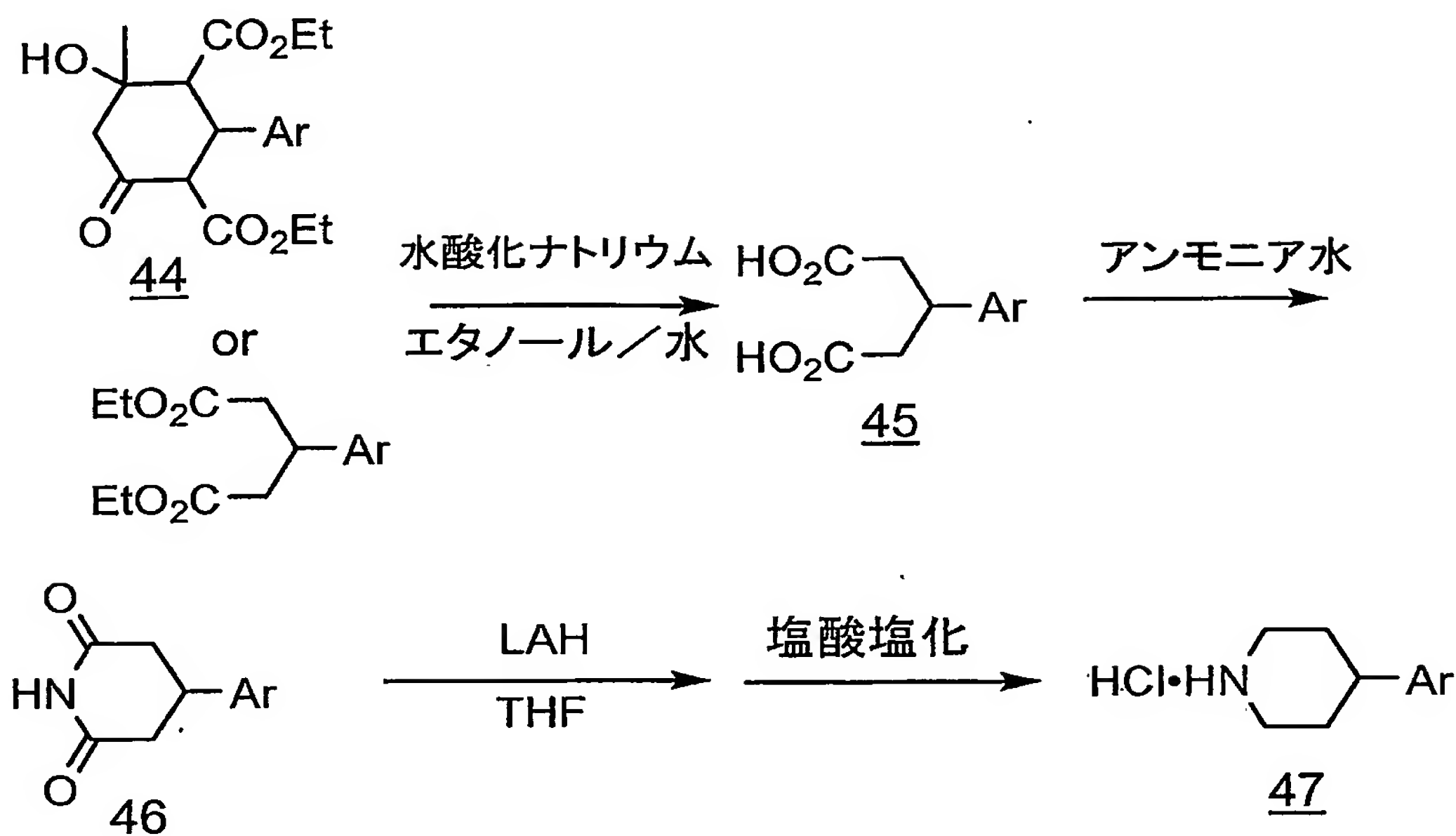
20 製造方法 3－3

反応式9



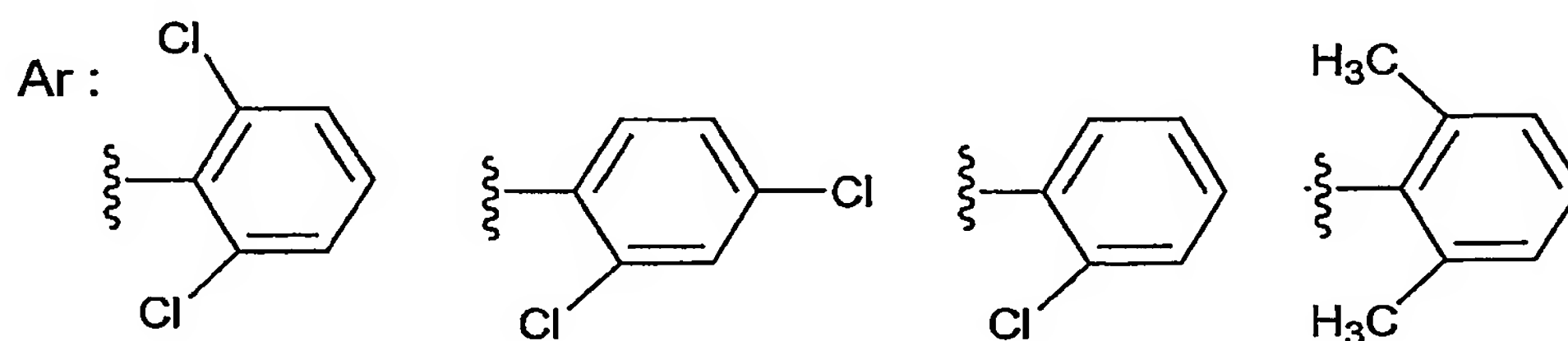
- 3-メトキシ-4-ニトロピリジンオキシドを、酢酸中、例えば約80℃でアセチルブロミド（「AcBr」という）と約2.5時間反応させることにより化合物37を得る。化合物37を、塩化メチレン中、例えば約50℃にて3臭化リン（「PBr₃」という）を用いて約2時間反応することにより化合物38を得る。化合物38を、トルエン及び水の混合溶媒中、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム[Pd(PPh₃)₄という]及び炭酸ナトリウムの存在下、2,6-ジメチルフェニルボロン酸と約110℃で2日間反応させ化合物39を得る。化合物39をベンジルブロミド（「BnBr」という）を用いてベンジル化後、得られた化合物をメタノール中で水素化ホウ素ナトリウムを用いて氷冷下～室温条件下、約23時間水素化還元することにより化合物40を得る。化合物40をTHF中、塩酸を用いて例えば約90℃で約24時間反応させることにより化合物41とする。化合物41を水素化リチウムアルミニウムを用いて室温から約90℃の温度で約6時間水素化還元し化合物42とし、更に化合物42のベンジル基を水素気流下、水酸化パラジウム-炭素触媒を用いて加水素分解することにより化合物43を得る。

反応式10



- 化合物44をエタノール／水混合溶媒中、約90℃で水酸化ナトリウム水溶液を用いたアルカリ加水分解することにより化合物45を得る。化合物45は、対応するエステルを加水分解することによっても得ることができる。化合物45をアンモニア水中、約190℃で約2時間加圧反応させることにより化合物46を得る。化合物46を、公知の方法によりTHF中約70℃にてLAHにより水素化還元し、続いて塩酸／ジオキサンを用いて塩酸塩に変換し化合物47を得る。

製造方法3-4においてArとしては、例えば以下のものが例示される。



10 製造方法4

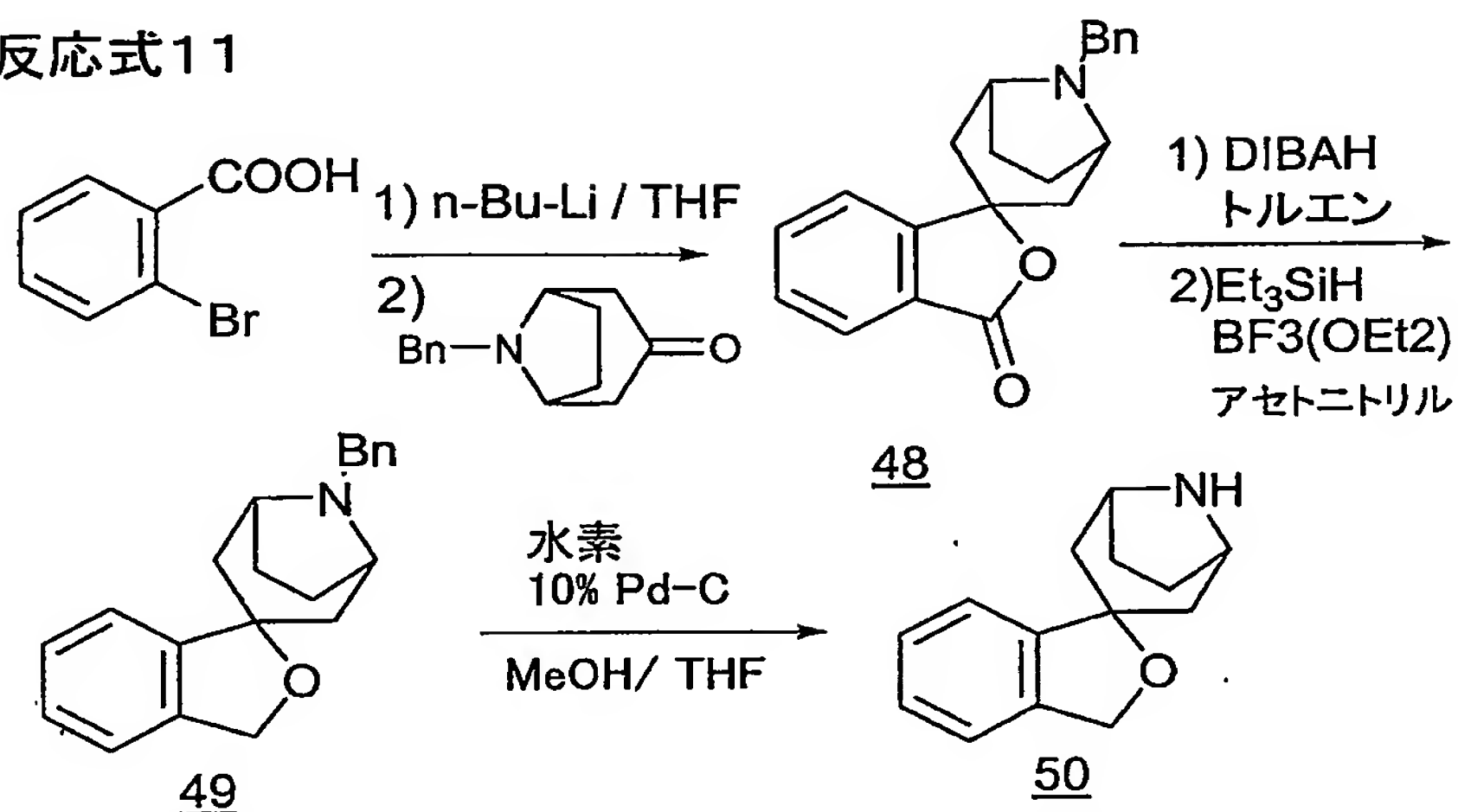
製造方法4は、 R_2 と、 R_2' 若しくは R_3' とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成した場合の一般式[III]で表される化合物の合成方法である。又、下記の方法以外にも、例えば、テトラヘドロ

ン、1998年、54巻、8047頁；ジャーナルオブオルガニックケミストリー (J. org. Chem.)、1961年、26巻、395頁；ケミカル ファーマシューティカ

ル ブルティン (Chem. Pharm. Bull.)、1963 年、11 巻、333 頁等に記載の方法に準じて調製可能である。

製造方法 4-1

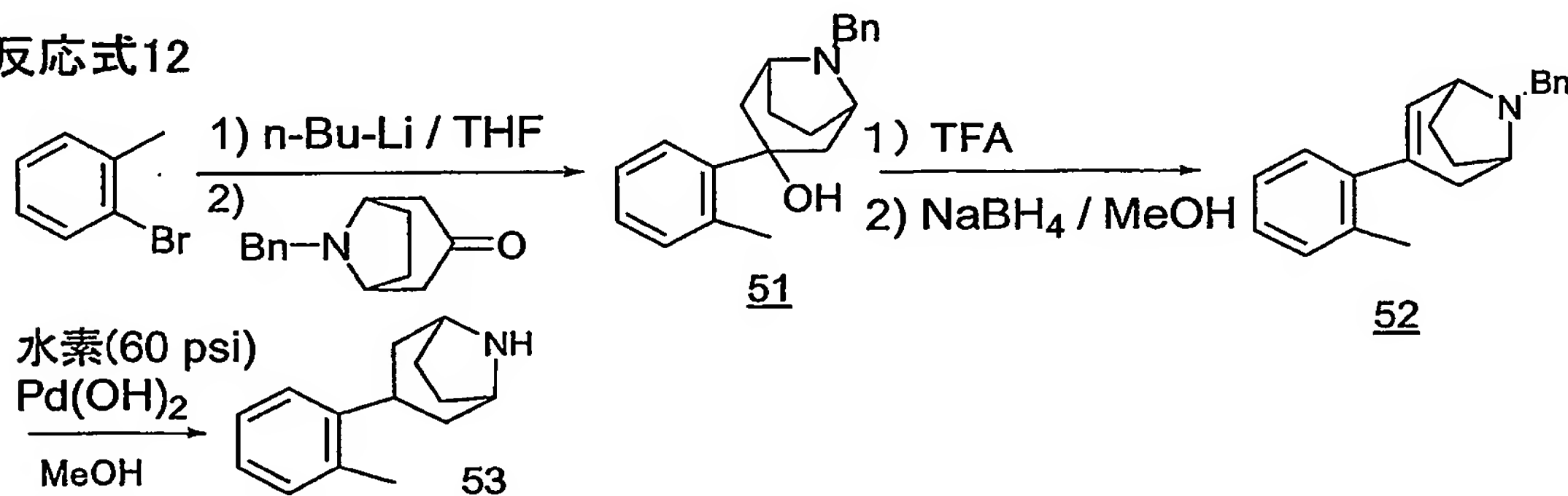
反応式 11



- 5 o-ブロモ安息香酸の THF 溶液に -78°C で n-ブチルリチウムを加え、同温度で約 30 分間攪拌する。続いて反応液に N-ベンジルーアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オンの THF 溶液を加え、 -78°C から -15°C の間で約 3 時間反応を行うことにより化合物 48 を得る。化合物 48 をトルエン中 -78°C で約 1 時間、水素化ジイソブチルアルミニウム (「DIBALH」という) を用いてラクトールに還元し、得られたラクトールをアセトニトリル中でトリエチルシラン (「Et₃SiH」という) 及び BF₃ · OEt₂ を用いて還元し化合物 49
- 10 を得る。続いて化合物 49 を、メタノール / THF 混合液中で水素気流下、10%パラジウム炭素触媒を用いてベンジル基の加水素分解を行い化合物 50 とする。

15 製造方法 4-2

反応式 12



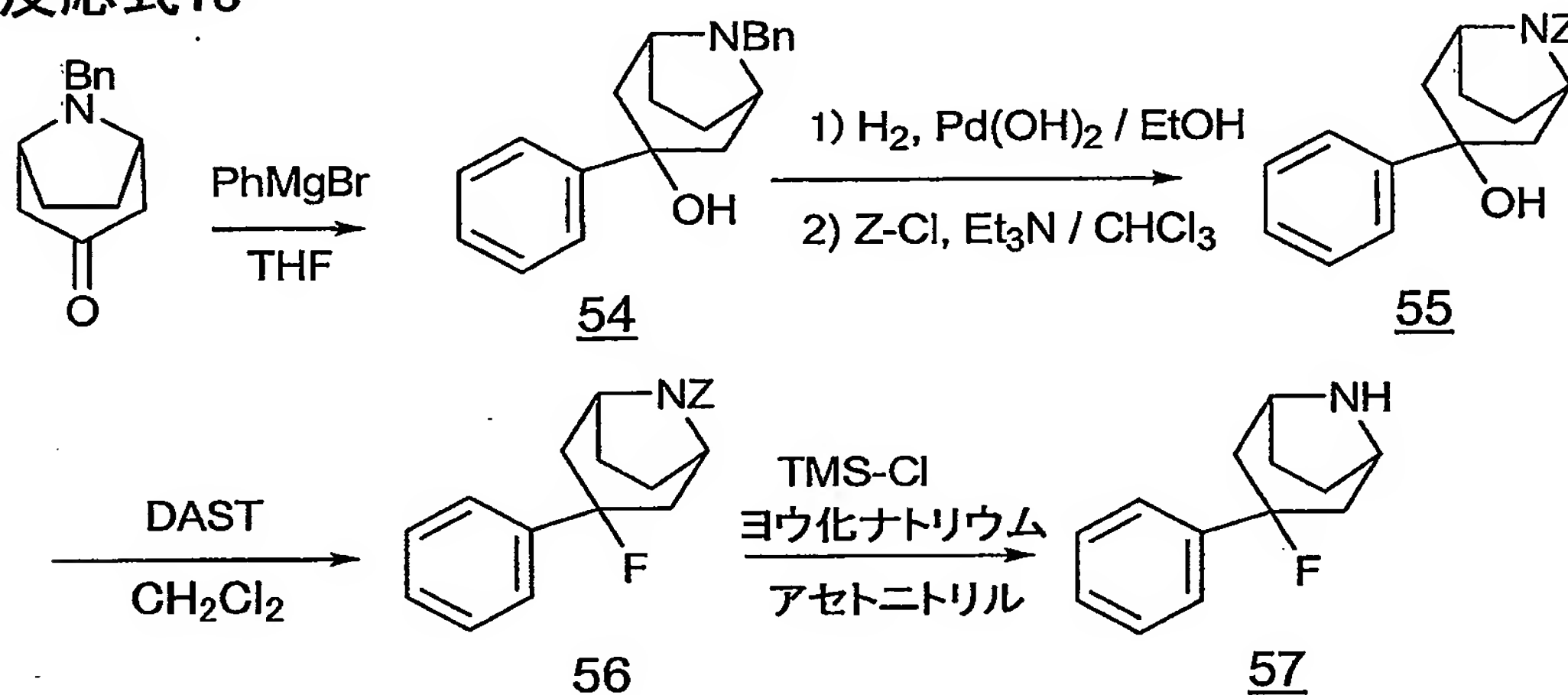
製造方法 4-1 において、o-ブロモ安息香酸の代わりに o-ブロモトルエン

を用いて同様に反応を行い、化合物5 1を得る。化合物5 1をT F Aを用いて製造方法3-1と同様の条件で反応することにより化合物5 2とする。化合物5 2は、反応混合物中に原料であるN-ベンジルーアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オンを含むため、水素化ホウ素ナトリウム処理することによりN-ベンジルーアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オンのみを選択的に還元し

5 N-ベンジルーアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールとして除去し、続いて得られた化合物5 2のベンジル基を水酸化パラジウム-炭素触媒を用い加圧条件下（60 p s i）、加水素分解することにより化合物5 3を得る。

製造方法4-3

反応式13



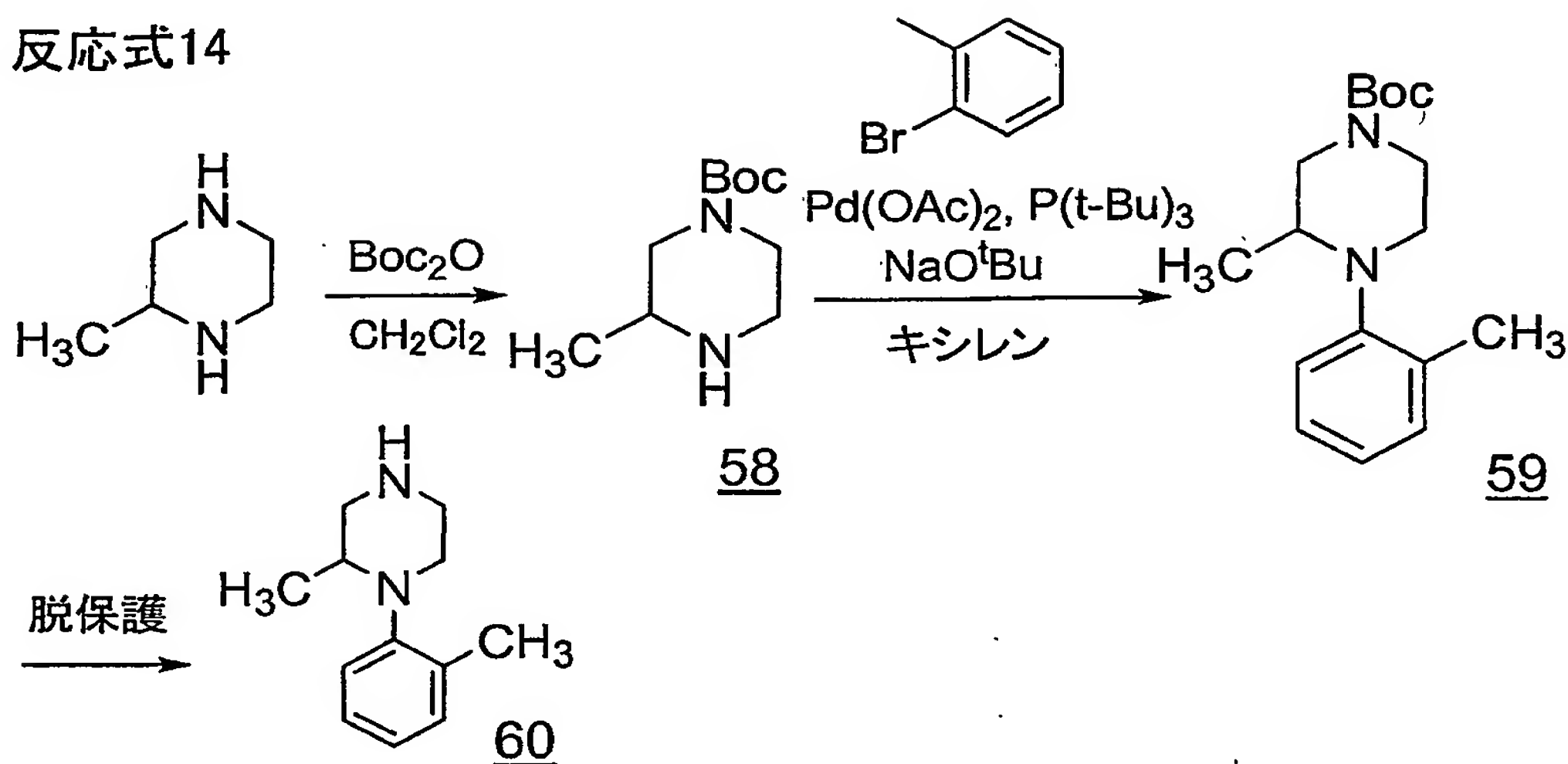
N-ベンジルーアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オンのTHF溶液に約0℃にてフェニルマグネシウムブロミド（「PhMgBr」という）を加え、例えば約30分間反応を行い、化合物5 4を得る。続いて化合物5 4を、エタノール中、ベンジル基を水素気流下、水酸化パラジウム-炭素を触媒として加水素分解により除去し、得られたをアミンクロロホルム中で塩化カルボベンゾキシ

15 （「Z-C1」という）／トリエチルアミンを用いてベンジルオキシカルボニル化を行い化合物5 5とする。得られた化合物5 5は、塩化メチレン中、-78℃でジエチルアミノサルファイトリフルオリド（「DAST」という）によりフッ素化を行い、化合物5 6を得る。続いて化合物5 6をアセトニトリル中、トリメチルクロロシラン（TMS-Cl）及びヨウ化ナトリウムを用いて室温でベンジルオキシカルボニル基を除去して化合物5 7を得る。

20

製造方法 4-4

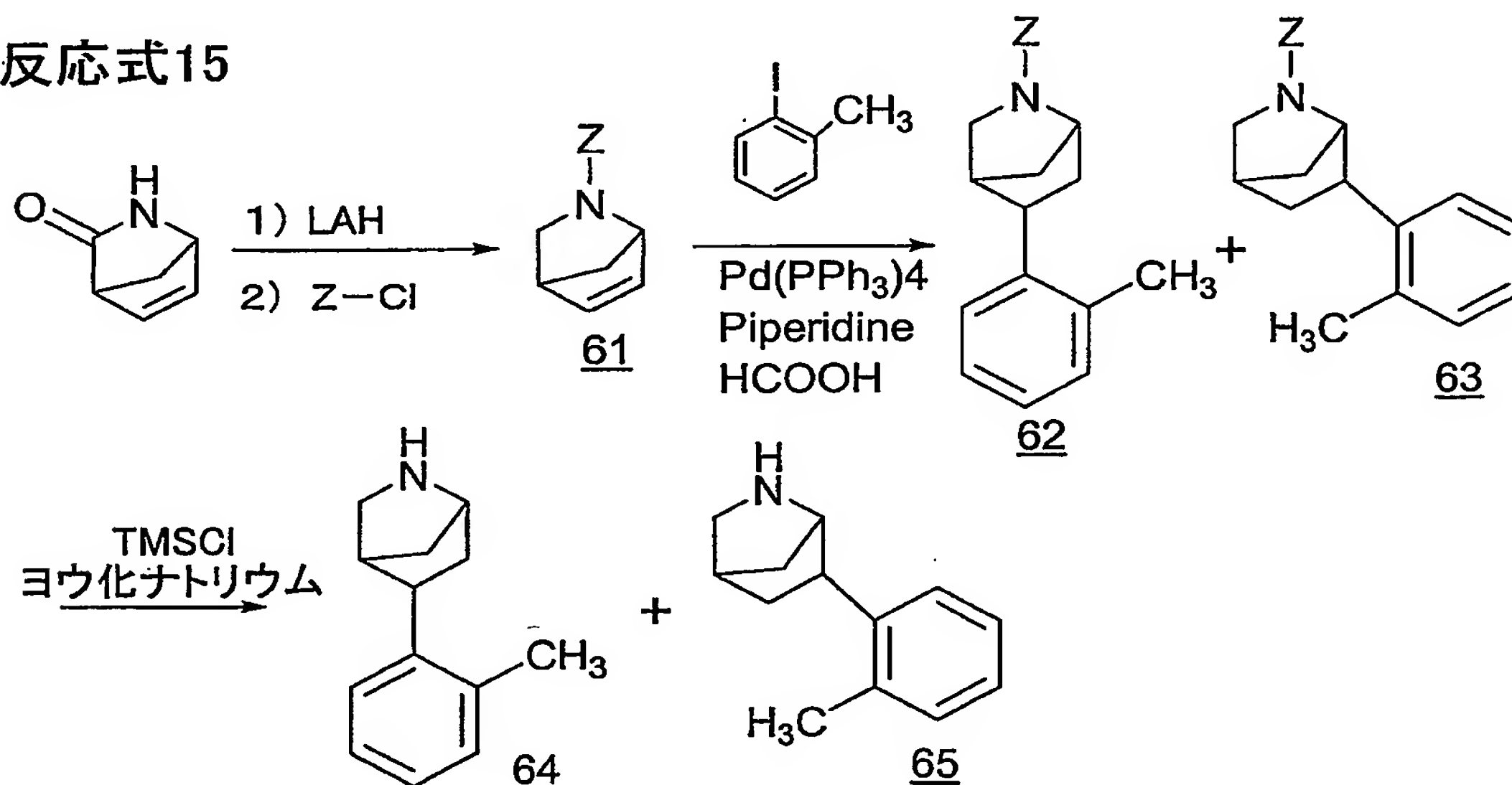
反応式14



2-メチルピペラジンに塩化メチレン中、二炭酸ジ-tert-ブチル [(Boc)₂O という] を用いて室温にてBoc基を導入し化合物58とする。続いて、化合物58をキシレン中、酢酸パラジウム触媒下、例えば約120℃にてナトリウム-tert-ブトキシド及びトリブチルホスフィン存在下、o-ブロモトルエンと反応させ化合物59を得る。続いて化合物59をトリフルオロ酢酸を用いて室温でBoc基を脱保護することにより化合物60を得る。

製造方法 5

反応式15



ラセミ体の2-アザビシクロ[2.2.1]-5-ヘプテン-3-オンをTHF/エーテル混合液中でLAHを用いて還元し、引き続きアミノ基を水酸化ナト

リウム水溶液中、Z-C 1 を用いて室温でベンジルオキシカルボニル化を行い、化合物 6 1 とする。化合物 6 1 を DMF 中、ギ酸、ピペリジン、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム触媒の存在下、*o*-ヨードトルエンと例えば約 80°C で約 4 時間反応を行い、化合物 6 2 と化合物 6 3 の混合物を得る。引き
5 続きこれらの化合物の製造方法 4-3 と同様にベンジルオキシカルボニル基を除去し、化合物 6 4 及び化合物 6 5 を得る。

以上の方法によって得られる本発明化合物は、それ自体既知の精製方法により精製を行ってその純度を向上させることができる。そのような精製方法としては、例えば、シリカゲル、アルミナ等の吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラ
10 フィー、イオン交換樹脂を用いた精製、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出、再結晶・再沈澱等の方法及びそれらの方法の組み合わせを用いることができる。

また、本発明の化合物は、光学異性体が存在する場合があるが、この場合、本発明の化合物は、ラセミ混合物で使用するができ、また、例えば、光学活性な充填剤を充填したカラムクロマトグラフィー等を用いる光学分割に供し、各々
15 の異性体を単離して使用してもよい。

本発明の化合物は、それ自体既知の方法により、薬学的に許容されうる塩とすることができ、また、逆に塩を遊離化合物に変換することもできる。本発明化合物の薬学的に許容されうる塩としては、一般式 (I) の化合物がカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩、アミノ基もしくは含窒
20 素複素環を有する場合の酸付加塩などが例示される。

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。
25 また、該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば、下記の薬理試験例により証明される。

薬理試験例 1 (ノシセプチン受容体結合阻害実験)

ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードする cDNA を発現ベクター pCR3
 5 (Invitrogen 社製) に組み込み、pCR3/ORL1 を作製した。次に、pCR3/ORL1 をトランスフェクタム (Nippongene 社製) を用いて CHO 細胞に導入し、1mg/ml G418 に耐性の安定発現株 (CHO/ORL1 細胞) を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。膜画分 11 μ g、50 pM [125 I] Tyr₁₄-Nociceptin (Amersham Pharmacia 社製)、1mg の Wheat germ agglutinin SPA beads (PVT ベースのもの; Amersham Pharmacia 社製) 及び被験化合物を NC buffer (50mM HEPES、10mM 塩化ナトリウム、1mM 塩化マグネシウム、2.5mM 塩化カルシウム、0.1% BSA、0.025% バシトラス
 10 ン、pH 7.4) に懸濁させ、37℃ で 60 分間インキュベーションした後、放射活性を測定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、本発明の化合物による [125 I] Tyr₁₄-Nociceptin 結合の 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) で表示する。その結果を表 5 に示す。

表 5.

実施例化合物	50%阻害濃度 (nM)
実施例 4	3.70
実施例 10	0.37
実施例 16	9.00
実施例 17	4.80
実施例 23	0.53
実施例 25	2.50
実施例 29	4.10
実施例 31	6.70
実施例 33	9.00
実施例 70	0.39
実施例 71	1.40

薬理試験例 2 (ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用)

ノシセプチン受容体ORL1を安定発現したCHO細胞を用いて、ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1細胞より調製した膜画分、50 nMノシセプチン、200 pM GTP γ [35 S] (NEN社製)、1.5 mgのWheat germ agglutinin SPA beads (Amersham Pharmacia社製) 及び被験化合物をGDP buffer (20 mM HEPES、100 mM塩化ナトリウム、10 mM塩化マグネシウム、1 mM EDTA、5 μ M GDP、pH 7.4) 中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用は、本発明化合物によるGTP γ [35 S] 結合の50%阻害濃度 (IC₅₀値) で表示する。その結果を表6に示す。

表6.

実施例化合物	50%阻害濃度 (nM)
実施例 4	1.80
実施例 10	0.08
実施例 16	2.50
実施例 17	1.30
実施例 23	1.20
実施例 25	4.20
実施例 29	4.70
実施例 31	2.10
実施例 33	5.90
実施例 70	0.32
実施例 71	0.68

15 薬理試験例 3 (拮抗試験)

雄性ICR (CD-1) マウス (20-40g) を使用し、ノシセプチンアゴニストにより生じる運動抑制に対する拮抗作用を観察した。即ち、20 cm×30 cm×20 cm のケージ内でのマウスの運動量を、赤外線センサーを用いて測定した。0.5%メチルセルローズ液もしくは溶媒に溶かした試験化合物 (1-10 mg/kg) とノシセプチンアゴニスト (1 mg/kg) を皮下投与し、60分間の運動量を測定した。測定期間中のノシセプチンアゴニスト群の運動量と溶媒投与群

の運動量の差を100%として、試験化合物群の運動量を%で表すことにより評価した。その結果を表7に示す。

表7.

実施例化合物	運動量 (%)
実施例16	>75%
実施例17	>75%
実施例25	>75%
実施例29	>75%
実施例31	>75%
実施例33	>75%

5 一般式〔I〕で表される化合物を含んで成る医薬組成物

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性
 10 もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬も
 15 ししくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として使用することができる。

本発明の化合物は、実際に臨床的に使用する場合、通常、その投与形態に合わせて薬学的に許容されうる添加剤と共に各種剤形に製剤化した後投与することができる。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加
 20 剤を使用することができ、具体的には例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、

5 ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤としては、用時に水又は他の適当な媒体
10 に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物を基準にして1～100重量%、好ましくは1～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、さ
15 らに、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として使用する場合、その投
20 与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類や範囲等により変えることができるが、投与量は通常、1日あたり体重1kgにつき0.001から50mgであり、単回または複数回で投与することができる。投与量は、1日あたり約0.01から約25mg/kgであるのが好ましく、1日あたり約0.05から約10mg/kgであるのがより好ましい。
25

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。なお、実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社Wakog
5 e l (商標) C-300またはバイオタージ社製K P-S i l (商標) S i l i
c a プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製
K i e s e l g e l TM 60 F₂₅₄, A r t. 5744を用いた。塩基性シリカゲ
ルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製C h r o m a t o r e x
(商標)NH (100-250 m e s h または 200-350 m e s h) を用いた。
10 1 H-NMRはV a r i a n 社製G e m i n i (200MHz、300MHz)、
M e r c u r y (400MHz)、I n o v a (400MHz) を使用し、テト
ラメチルシランを標準物質として用いて測定した。またマススペクトルはW a t
e r s 社製m i c r o m a s s Z Q を使用しエレクトロスプレーイオン化法 (E
S I) もしくは大気圧化学イオン化法 (A P C I) で測定した。融点は、ヤナコ
15 機器開発研究所社製微量融点測定装置MP-J 3を用いて測定した。

製造例 1

9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジ ン-7-カルボン酸エチルエステルの製造

- 1) 8-ベンジリデン-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン
- 20 窒素雰囲気下、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン65 mLの無水酢酸1
80 mL溶液にベンズアルデヒド150 mLを加え170℃にて12時間攪拌し
た。反応液を室温まで冷却後、過剰の試薬を減圧留去したのち飽和水酸化ナトリ
ウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無
水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルーヘキ
25 サンから結晶化し表題化合物96.4 gを薄茶色固体として得た。

2) 6, 7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン

窒素雰囲気下、上記1で得た化合物51.4 gのメタノール800 mL溶液を
-78℃にてオゾンを吹き込みながら10時間攪拌した。反応液に硫化メチル2
5 mLを加え室温まで昇温後、溶媒を減圧留去した。得られた赤色油状物に酢酸

エチルとヘキサンを加え黄色固体を濾取した。得られた黄色固体を酢酸エチル-ヘキサンにて洗浄し表題化合物 30.9 g を白色固体として得た。

3) 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステル

- 5 窒素雰囲気下、上記2で得た化合物 9.11 g の炭酸ジエチル 62 mL 溶液に 60%水素化ナトリウム（油性） 2.97 g を加え 130℃にて 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=99/1）にて分離精製し表題化合物 11.6 g を橙色固体として得た。
- 10 4) 7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステル

- 15 窒素雰囲気下、上記3で得た化合物 21.9 g のエタノール 400 mL 溶液に炭酸水素カリウム 12.0 g および 35%ホルムアルデヒド水溶液 25 mL を順次加え 50℃にて 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗 7-ヒドロキシメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルを淡黄色油状物として得た。

- 20 窒素雰囲気下、上記化合物のジクロロメタン 400 mL 溶液にピリジン 24 mL、トリフェニルホスフィン 39.3 g およびヨウ素 19.0 g を順次加え室温にて 18 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣
- 25 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=35/65）にて分離精製し表題化合物 25.0 g を黄色油状物として得た。

5) 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、上記4で得た化合物 25.0 g のトルエン 400 mL 溶液を 1

35℃にて加熱還流下、水素化トリ-n-ブチルスズ18.0mLおよびV-40 (1, 1'-アゾビス (シクロヘキサン) -1-カルボニトリル) 1.50gのトルエン400mL溶液を滴下し2日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのちヘキサンを加えアセトニトリルで抽出した。溶媒を減圧

5 留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=30/70) にて分離精製し表題化合物9.06gを橙色油状物として得た。

1HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.12-2.20 (1H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.02-3.11 (3H, m), 4.11
10 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.27-7.37 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 234.2 [M+H]⁺

製造例2

9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジ

15 ン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

1) 4-メチルニコチン酸メチルエステル

窒素雰囲気下、4-メチルニコチン酸6.86gのN, N-ジメチルホルムアミド100mL溶液に炭酸カリウム6.89gおよびヨウ化メチル4.6mLを順次加え室温にて3時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち炭酸水素ナトリウム
20 水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50) にて分離精製し表題化合物2.52gを黄色油状物として得た。

25 2) 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン2.1mLのテトラヒドロフラン35mL溶液に-78℃にて1.50Mn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液9.8mLを滴下し、-78℃にて30分攪拌した。反応液に上記1で得た化合物1.63gのテトラヒドロフラン10mL溶液を滴下し、-78℃にて30分攪拌した。

次いで反応液にアクリル酸メチル 1.7 mL のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を滴下し、 -78°C にて 1.5 時間攪拌した。さらに反応液に 10% 酢酸水溶液を加え室温まで昇温後、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝99／1）にて分離精製し表題化合物 1.60 g を黄色油状物として得た。

3) 7-ヨードメチルー 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボン酸メチルエステル

10 製造例 1-4 で用いた 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 2 で得た化合物を用いるほかは製造例 1-4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

4) 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-7-カルボン酸メチルエステル

15 製造例 1-5 で用いた 7-ヨードメチルー 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 3 で得た化合物を用いるほかは製造例 1-5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.11-2.19 (1H, m),
20 2.30-2.39 (1H, m), 2.90-3.15 (5H, m), 3.67 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 8.87 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 220.2 [M+H]⁺

製造例 3

25 5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの製造

1) 7, 8-ジヒドロ-6H-イソキノリン-5-オン オキシム

窒素雰囲気下、tert-ブトキシカリウム 11.4 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン 6.5 mL のテト

ラヒドロフラン 125 mL 溶液を加え室温にて 18 時間攪拌した。次いで反応液に 0°C にて亜硝酸 *tert*-ブチル 17.5 mL を滴下し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を

5 水-エタノールから結晶化し表題化合物 6.06 g を淡茶色固体として得た。

2) 7,8-ジヒドロ-6H-イソキノリン-5-オン・1 塩酸塩

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 6.06 g のアセトン 300 mL 溶液に 6 N 塩酸 120 mL を加え 80°C にて 12 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮して得られた暗赤色固体を濾取し、エタノールで洗浄後乾燥して

10 表題化合物 5.39 g を淡黄色固体として得た。

3) 5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

上記 2 で得た化合物 2.75 g に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧

15 留去し、粗 7,8-ジヒドロ-6H-イソキノリン-5-オンを赤色油状物として得た。得られた化合物を用い製造例 1-3 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

4) 6-ヨードメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

20 製造例 1-4 で用いた 8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 3 で得た化合物を用いるほかは製造例 1-4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

5) 5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [c] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル

25 製造例 1-5 で用いた 7-ヨードメチル-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 4 で得た化合物を用いるほかは製造例 1-5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.22 (3H, t, J = 7.1

H z), 2. 15-2. 22 (1H, m), 2. 28-2. 37 (1H, m),
2. 87-3. 14 (5H, m), 4. 11 (2H, q, J=7. 1Hz), 7.
52 (1H, d, J=5. 0Hz), 8. 57 (1H, s), 8. 63 (1H,
d, J=5. 0Hz)

5 ESI-MS Found: m/z 234. 2 [M+H] +

製造例 4

5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジ
ン-7-カルボン酸エチルエステルの製造

1) 7, 8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

10 窒素雰囲気下、1, 3-シクロヘキサジオン 11. 2 g のキシレン 80 mL 溶
液にマロンアルデヒドテトラエチルアセタール 24 mL および酢酸アンモニウム
7. 71 g を順次加え、ディーンスターク水分離器を取り付けた還流冷却管を装
着し、160℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留
15 去したのち水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗淨
後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3) にて分離精
製し表題化合物 2. 21 g を得た。

2) 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチ
ルエステル

20 製造例 1-3 で用いた 6, 7-ジヒドロ-5H-キノリン-1-オンの代わり
に上記 1 で得た化合物を用いるほかは製造例 1-3 と同様の方法により反応を行
い、表題化合物を得た。

3) 6-ヨードメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-
6-カルボン酸エチルエステル

25 製造例 1-4 で用いた 8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-
7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 2 で得た化合物を用いるほかは製
造例 1-4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

4) 5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピ
リジン-7-カルボン酸エチルエステル

製造例 1-5 で用いた 7-ヨードメチルー 8-オキゾー 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 3 で得た化合物を用いる他は製造例 1-5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.21-2.36 (2H, m), 2.92-3.30 (5H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 234.1 [M+H]⁺

製造例 5

10 4-オートリルピペリジン・1塩酸塩の製造

1) 1-ベンジル-4-オートリル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

窒素雰囲気下、2-ブロモトルエン 12 mL のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に -78°C にて 1.50 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 75 mL を滴下し、-78°C にて 30 分撹拌した。反応液に 1-ベンジル-4-ピペリドン 18.5 mL のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液を滴下し、室温にて 4 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗 1-ベンジル-4-オートリルピペリジン-4-オールを黄色油状物として得た。

20 窒素雰囲気下、得られた化合物にトリフルオロ酢酸 100 mL を加え室温にて 12 時間撹拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=85/15) にて分離精製し表題化合物 24.7 g を
25 黄色油状物として得た。

2) 4-オートリルピペリジン・1塩酸塩

上記 1 で得た化合物 24.7 g のエタノール 300 mL-水 75 mL 溶液にギ酸 6.0 mL および 10%パラジウム-炭素触媒 12.0 g を順次加え、水素雰囲気下、室温、3 気圧にて 23 時間撹拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセラ

イト濾去し、溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、粗4-オトリルピペリジンを白色固体として得た。上記化合物に4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物10.7gを白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.59–1.79 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.70–2.83 (3H, m), 3.17–3.23 (2H, m), 7.09–7.26 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 176.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
実施例1～4

(7S*, 9S*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1フマル酸塩、(7R*, 9R*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1フマル酸塩、(7S, 9R)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1フマル酸塩および(7R, 9S)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1フマル酸塩の製造

1) 7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ[b]ピリジン-9-オン

窒素雰囲気下、製造例1で得た化合物199mgのジオキサン1.5mL溶液に6N塩酸3.5mLを加え110℃にて2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのちトルエン共沸を二度繰り返し、粗9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-カルボン酸・1塩酸塩を得た。

窒素雰囲気下、得られた化合物のピリジン5.0mL溶液に製造例5で得た4-オトリルピペリジン・1塩酸塩127mgおよび1-エチル-3-(3'-

ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・1 塩酸塩 1 4 4 m g を順次加え室温にて8時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト
5 グラフィー (クロロホルム/メタノール=9 9 / 1) にて分離精製し表題化合物 1 4 2 m g を赤色アモルファスとして得た。

2) (7 R S, 9 R S) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オールおよび (7 R S, 9 S R) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメ
10 チル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール

窒素雰囲気下、上記1で得た化合物 1 4 2 m g のテトラヒドロフラン 4. 0 m L 溶液に 0 °C にて水素化リチウムアルミニウム 7 4. 6 m g を加え、7 0 °C にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に硫酸ナトリウム 1 0 水和物
15 およびクロロホルムを順次加え、室温にて1 7 時間攪拌した。不溶物を濾別し濾液の溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9 5 / 5) で分離精製して (7 R S, 9 R S) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール 2 2. 9 m g を無色アモルファスとして、
20 て、および (7 R S, 9 S R) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール 1 2. 9 m g を無色アモルファスとして得た。

(7 R S, 9 R S) 体

¹H NMR (3 0 0 M H z, C D C 1 3) δ : 0. 8 6 - 0. 9 5 (1 H, m),
25 1. 0 6 - 1. 2 2 (1 H, m), 1. 6 5 - 1. 8 4 (4 H, m), 2. 0 2 - 2. 2 0 (6 H, m), 2. 3 5 (3 H, s), 2. 3 5 - 2. 4 2 (1 H, m), 2. 6 7 - 2. 8 1 (3 H, m), 2. 9 9 - 3. 0 3 (2 H, m), 4. 7 7 - 4. 8 2 (1 H, m) 5. 9 9 (1 H, b r s), 7. 0 8 - 7. 2 8 (5 H, m), 7. 4 4 - 7. 4 7 (1 H, m), 8. 3 6 - 8. 3 9 (1 H,

m)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H]⁺

(7RS, 9SR) 体

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.58–1.87 (7H, m),

5 2.03–2.16 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.53–2.75

(4H, m), 2.84–2.89 (1H, m), 3.00–3.07 (2H,

m), 4.93–4.97 (1H, m) 5.75 (1H, br s), 7.07–

7.28 (5H, m), 7.43–7.46 (1H, m), 8.35–8.37

(1H, m)

10 ESI-MS Found: m/z 351.4 [M+H]⁺

3) (7S*, 9S*) – 7 – (4-orthoトリルピペリジン-1-イルメチル) – 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩および (7R*, 9R*) – 7 – (4-orthoトリルピペリジン-1-イルメチル) – 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1フマル酸塩

上記2で得た (7RS, 9RS) 体 22.9mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHRALCEL OD カラム、2cm×25cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 15mL/min) で光学分割し、先行画分 (保持時間: 12.1分) から、(7S*, 9S*) – 7 – (4-orthoトリルピペリジン-1-イルメチル) – 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール 7.9mg を無色アモルファスとして、後画分 (保持時間: 14.8分) から、同 (7R*, 9R*) 体 8.0mg を無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 7S*, 9S* 体と、他方を 7R*, 9R* 体とした。)

上記両化合物各々に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して各々のフマル酸塩をそれぞれ白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

実施例1の化合物 (7S*, 9S*) 体

¹HNMR、ESI-MS はラセミ体と同じ。

実施例 2 の化合物 (7 R*, 9 R*) 体

¹H NMR、ESI-MS はラセミ体と同じ。

4) (7 S, 9 R) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・

5 1 フマル酸塩および (7 R, 9 S) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1 フマル酸塩

上記 2 で得た (7 R S, 9 R S) 体 12. 9 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHRA L C E L O D カラム、2 cm × 2.5 cm ; 0. 1 % ジエチルアミン、ヘキサン / イソプロピルアルコール = 9 / 1 ; 流速 1.5 mL / min) で光学分割し、先行画分 (保持時間 : 11. 8 分) から、(7 S, 9 R) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール 4. 5 mg を無色アモルファスとして、後画分 (保持時間 : 19. 3 分) から、同 (7 R, 9 S) 体 4. 6 mg を無色アモルファスとして得た。

上記両化合物各々に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して各々のフマル酸塩をそれぞれ白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

実施例 3 の化合物 (7 S, 9 R) 体

20 ¹H NMR、ESI-MS はラセミ体と同じ。

実施例 4 の化合物 (7 R, 9 S) 体

¹H NMR、ESI-MS はラセミ体と同じ。

実施例 5

25 (7 R*, 9 R*) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [c] ピリジン - 9 - オール・1 フマル酸塩の製造

1) 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - カルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロシクロヘプタ [c] ピリジン - 9 - オン

実施例 1 ~ 4 - 1 で用いた 9 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H

ーシクロヘプタ [b] ピリジンー7ーカルボン酸エチルエステルの代わりに製造例2で得た化合物を用いるほかは実施例1～4-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) (7RS, 9RS)ー7ー(4ーオトリルピペリジンー1ーイルメチル)ー6, 7, 8, 9ーテトラヒドロー5Hーシクロヘプタ [c] ピリジンー9ーオール

実施例1～4-2で用いた7ー(4ーオトリルピペリジンー1ーカルボニル)ー5, 6, 7, 8ーテトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジンー9ーオンの代わりに上記1で得た化合物を用いるほかは実施例1～4-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.94ー1.10 (1H, m), 1.40ー1.51 (1H, m), 1.71ー1.88 (4H, m), 2.06ー2.23 (7H, m), 2.34 (3H, s), 2.62ー2.87 (3H, m), 2.99ー3.06 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.07ー7.26 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.77 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H]⁺

3) (7R*, 9R*)ー7ー(4ーオトリルピペリジンー1ーイルメチル)ー6, 7, 8, 9ーテトラヒドロー5Hーシクロヘプタ [c] ピリジンー9ーオール・1フマル酸塩

上記2で得たラセミ体86.2mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHRA LCEL ODカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=6/4; 流速 15mL/min)で光学分割し、先行画分(保持時間: 6.5分)から、(7S*, 9S*)ー7ー(4ーオトリルピペリジンー1ーイルメチル)ー6, 7, 8, 9ーテトラヒドロー5Hーシクロヘプタ [c] ピリジンー9ーオール10.1mgを無色アモルファスとして、後画分(保持時間: 15.0分)から、同(7R*, 9R*)体28.6mgを無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を7S*, 9S*体と、他方を7R*, 9R*体とした。)

得られた (7 R*, 9 R*) 体に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

¹H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

5 実施例 6

(5 S*, 7 R*) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [c] ピリジン - 5 - オール・

1 フマル酸塩の製造

1) 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - カルボニル) - 6, 7, 8, 9 - テ
10 トラヒドロシクロヘプタ [c] ピリジン - 5 - オン

実施例 1 ~ 4 - 1 で用いた 9 - オキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 7 - カルボン酸エチルエステルの代わりに製造例 3 で得た化合物を用いるほかは実施例 1 ~ 4 - 1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

15 2) (5 S*, 7 R*) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [c] ピリジン - 5 - オール・1 フマル酸塩

実施例 1 ~ 4 - 2 で用いた 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - カルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オンの代
20 わりに上記 1 で得た化合物を用いるほかは実施例 1 ~ 4 - 2 と同様の方法により反応を行い、7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [c] ピリジン - 5 - オールを異性体の混合物として得た。

上記混合物 49. 7 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHRALPAK
25 AS カラム、2 cm × 25 cm; 0. 1 % ジエチルアミン、ヘキサン / イソプロピルアルコール = 9 / 1; 流速 15 mL / min) で分離し、先行画分 (保持時間: 14. 0 分) から 2 種類のジアステレオマー混合物を、中画分 (保持時間: 20. 2 分) から、(5 R*, 7 S*) - 7 - (4 - o - トリルピペリジン - 1 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [c]

ピリジン-5-オール 4. 8 mg を無色アモルファスとして、後画分（保持時間：25. 8 分）から、同（5 S*, 7 S*）体 10. 3 mg を無色アモルファスとして得た。さらに先行画分を光学活性カラム（ダイセル社製 CHRALCEL OD カラム、2 cm × 25 cm；0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロ
 5 ピルアルコール = 8/2；流速 15 mL/min）で分離し、先行画分（保持時間：12. 1 分）から、同（5 S*, 7 R*）体 2. 7 mg を無色アモルファスとして、後画分（保持時間：14. 9 分）から、同（5 R*, 7 R*）体 7. 2 mg を無色アモルファスとして得た。（各化合物は未同定であるため、便宜上各々を、5 R*, 7 S* 体、5 S*, 7 S* 体、5 S*, 7 R* 体、5 R*, 7 R* 体
 10 とした。）

得られた（5 S*, 7 R*）体に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1. 25–1. 34 (3H, m),
 15 1. 55–2. 42 (11H, m), 2. 34 (3H, s), 2. 69–2. 89 (2H, m), 3. 00–3. 09 (3H, m), 4. 96 (1H, dd, J = 1. 8, 8. 0 Hz), 7. 07–7. 28 (5H, m), 8. 33 (1H, s), 8. 42 (1H, d, J = 4. 9 Hz)

ESI-MS Found: m/z 351. 3 [M+H]⁺

20 実施例 7

(5 R*, 7 R*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-5-オール・1 フマル酸塩の製造

1) 7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-6, 7, 8, 9-テ
 25 トラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-5-オン

実施例 1～4-1 で用いた 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに製造例 4 で得た化合物を用いるほかは実施例 1～4-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) 7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テ
トラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-5-オール

実施例 1~4-2 で用いた 7-(4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オンの代
5 わりに上記 1 で得た化合物を用いるほかは実施例 1~4-2 と同様の方法により
反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.02-1.22 (1H, m),
1.32-1.43 (1H, m), 1.70-1.86 (4H, m), 2.0
1-2.2.34 (8H, m), 2.34 (3H, s), 2.65-2.76
10 (1H, m), 2.86-3.06 (3H, m), 3.13-3.20 (1H,
m), 4.96 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.07-7.26 (5H,
m), 7.89-7.92 (1H, m), 8.32-8.34 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H]⁺

3) (5R*, 7R*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)
15 -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-5-オ
ール・1 フマル酸塩

上記 2 で得たラセミ体 193 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHRAL
CEL OD カラム、2 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/
イソプロピルアルコール=8/2; 流速 15 mL/min) で光学分割し、先
20 行画分 (保持時間: 10.1 分) から、(5S*, 7S*)-7-(4-オトリ
ルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シ
クロヘプタ [b] ピリジン-5-オール 91.1 mg を無色アモルファスとして、
後画分 (保持時間: 18.1 分) から、同 (5R*, 7R*) 体 83.7 mg を
無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 5S
25 *, 7S* 体と、他方を 5R*, 7R* 体とした。)

得られた (5R*, 7R*) 体に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタ
ノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を白色固体と
して得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

¹H NMR、ESI-MS はラセミ体と同じである。

実施例 8

(7R*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン・1フマル酸塩の製造

実施例 7 で得た化合物 18. 2 mg のメタノール 4. 0 mL 溶液に 20% 水酸化パラジウム-炭素触媒 28 mg および 10% 塩酸-メタノール溶液数滴を順次
 5 加え、水素雰囲気下、室温常圧にて 20 時間攪拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフ
 10 ィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で分離精製して (7R*)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン 5. 1 mg を無色アモルファスとして得た。

上記化合物に等モルのフマル酸、クロロホルムおよびメタノールを順次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を白色固体として得た。

15 帰属は遊離アミンを用いて行った。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.03-1.26 (2H, m),
 1.64-2.18 (11H, m), 2.34 (3H, s), 2.67-2.83 (3H, m), 2.97-3.17 (4H, m), 7.01-7.21 (4H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 8.
 20 29-8.31 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 335.3 [M+H]⁺

製造例 6

(7R, 9S)-トルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b]
 25 ピリジン-7-イルメチルエステル及び (7S, 9R)-トルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステルの製造

1) (7RS, 9SR)-9-ヒドロキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5

H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル

製造例 1-4 で得た化合物 13.74 g (トリフェニルフォスフィンオキシドとの混合物) のトルエン 250 mL 溶液を 130℃ にて加熱還流下、水素化トリ-*n*-ブチルスズ 13.5 mL および V-40 (1, 1'-アゾビス (シクロヘキサン)-1-カルボニトリル) 936 mg のトルエン 50 mL 溶液を少量ずつ滴下し 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去したのちヘキサンを加えアセトニトリルで抽出した。アセトニトリル層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1~クロロホルム/メタノール=100/1~10/1) にて分離精製し表題化合物 1.56 g を黄色油状物として得た。

2) (7RS, 9SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル

上記 1 で得たアルコール 1.55 g、イミダゾール 1.35 g の N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL 溶液を氷冷し、その混合液に tert-ブチルジメチルクロロシラン 1.99 g を加えた。その後室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20/1~5/1) にて分離精製し表題化合物 1.99 g を淡黄色油状物として得た。

3) (7RS, 9SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-メタン-1-オール

上記 2 で得た生成物 1.99 g のテトラヒドロフラン 40 mL 溶液を氷冷し、その溶液に水素化リチウムアルミニウム 432 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物 4.32 g を少量ずつ加え、終夜攪拌した。反応懸濁液に無水硫酸ナトリウム 8.64 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製し表題化合物 1.65 g を無色油状物として得た。

- 4) (7R, 9S) - トルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ
[b] ピリジン-7-イルメチルエステル及び (7S, 9R) - トルエン-4-
スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-6, 7, 8,
5 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル

- 上記3で得た化合物1. 65g、4-ジメチルアミノピリジン656mg、トリエチルアミン1. 50mLのクロロホルム30mL溶液を氷冷し、その溶液に
p-トルエンスルホンクロリド2. 05gを加え、室温で終夜攪拌した。反応
10 液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1) で分離精製し表題化合物のラセミ体2. 32gを淡黄色油状物として得た。得られたラセミ体を光学活性カラム (ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、2cm×25cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロパノール=95/5) にて光
15 学分割し、先行画分 (保持時間: 12. 0分) から (7S, 9R) - トルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル1. 03gを黄色油状物として、後画分 (保持時間: 18. 0分) から同
20 (7R, 9S) 体1. 03gを黄色油状物として得た。(各化合物は後述の製造例7に記載した不斉合成によりその絶対配置を決定した。)

先行画分 (7S, 9R) 体

保持時間6. 2分 (光学活性カラム、ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、0. 46cm×25cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 1mL/min)

- 25 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 0. 01 (3H, s), 0. 32 (3H, s), 1. 10 (9H, s), 1. 43 (1H, m), 1. 71 (1H, t, J=13. 2Hz), 2. 28 (2H, m), 2. 72 (3H, s), 2. 81 (1H, m), 2. 93 (1H, m), 3. 60 (1H, t, J=12. 9Hz), 4. 15 (2H, m), 5. 32 (1H, d, J=6. 6Hz), 7.

3.4 (1H, dd, $J=4.8, 7.4$ Hz), 7.62 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=4.6$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 462 $[M+H]^+$

後画分 (7R, 9S) 体

- 5 保持時間 10.0 分 (光学活性カラム、ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、 $0.46\text{ cm} \times 25\text{ cm}$; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 9/1; 流速 1 mL/min)
- 1H NMR, ESI-MS は (7S, 9R) 体と同じ。

製造例 7

- 10 (7R, 9S) - トルエン-4-スルホン酸-9- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b]ピリジン-7-イルメチルエステルの製造

1) (S) -4-イソプロピル-3- (4-ペンテノイル) -オキサゾリジン-2-オン

- 15 (S) -4-イソプロピル-オキサゾリジン-2-オン 108 g のテトラヒドロフラン 2 L 溶液をドライアイス浴にて -70°C に冷却し、2.66 M *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 345 mL を加え、反応液を -70°C で 30 分撹拌した。続いて 4-ペンテノイルクロリド 102 mL を -70°C にて加え 30 分間反応液を撹拌後、水を加えて反応を終結した。ジエチルエーテルで抽出後、有機層を飽和重水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。
- 20

2) (S) -3- [(2R) -2-ベンジロキシメチル-4-ペンテノイル] -4-イソプロピル-オキサゾリジン-2-オン

- 上記 1 で得た粗生成物のジクロロメタン 1 L 溶液を 5°C に冷却しジイソプロピルアミン 160 mL、および 1 M 四塩化チタン-ジクロロメタン溶液 920 mL を加えた。この混合物にベンジルクロロメチルエーテル 153 mL を 5°C にて滴下し、滴下終了後反応液をさらに 1.5 時間氷冷下にて撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物の粗生成物
- 25

を得た。

3) (R) - 2 - ベンジロキシメチル - 4 - ペンテンカルボン酸

テトラヒドロフラン 500 mL、水 500 mL の混合液を 0℃ に冷却し、水酸化リチウム 1 水和物 70 g、30% 過酸化水素水 330 mL を順次加えた。上記
5 2 で得た粗生成物をテトラヒドロフラン 1 L、水 500 mL に溶解した溶液を内温が 15℃ 以下になるようにゆっくり滴下し、氷冷下 2 時間撹拌した。亜硫酸ナトリウム 530 g の水溶液および炭酸水素ナトリウム 210 g の水溶液を順次加えた後、テトラヒドロフランを減圧留去した。混合物に水を加え、水層をクロロホルムで二回洗浄した。水層を 6 N 塩酸により酸性とし、クロロホルムで 3 回抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し表題化合物を無色油状化合物として 158 g 得た。

4) (S) - 2 - ベンジロキシメチル - 4 - ペンテン - 1 - オール

上記 3 で得た化合物 157 g を N, N - ジメチルホルムアミド 1.5 L に溶解し氷冷下冷却した。この溶液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 140 g を
15 加え反応液を氷冷下 30 分間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム 54 g の水溶液 250 mL を上記反応液に氷冷下加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を終結した。ジエチルエーテルで二回抽出操作を行い、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物を無色油状物として 114 g 得た。

20 5) (R) - 2 - ヨードメチル - 4 - ペンテニロキシメチルベンゼン

上記 4 で得た化合物 94 g のテトラヒドロフラン 2.5 L 溶液を氷浴にて冷却し、トリエチルアミン 128 mL、メタンスルホニルクロリド 42.7 mL を内温 10℃ 以下に保ちながら加えた。反応液を氷浴下 30 分間撹拌した後、水を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した。残渣にジエチルエーテル、水を加えて
25 分離後、有機層を 1 N 塩酸で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をアセトン 600 mL に溶解した。この溶液に炭酸水素ナトリウム 7.7 g、ヨウ化ナトリウム 345 g を加え室温下、2 日間撹拌した。アセトンを減圧留去した後、ヘキサンおよび水により分液操作を行った。有機層を飽和食塩水

で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 134 g を無色油状物として得た。

6) 3-[(R)-3-ベンジロキシメチル-5-ヘキセニル]-2-ブロモピリジン

- 5 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 32 mL のテトラヒドロフラン 600 mL の溶液を -70°C に冷却し 2.66 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 78 mL を加え 0°C まで昇温した。15 分間攪拌後、再び -70°C まで冷却し DMPU 48.5 mL を加えた。反応液に 2-ブロモ-3-ピコリン 32.7 g のテトラヒドロフラン溶液 200 mL を -70°C 下加え、30 分間攪拌した。上記 5) で得たヨード体 30 g のテトラヒドロフラン 200 mL 溶液を内温が -60°C 以下を保つように加えた後、反応液を内温 -30°C になるまで 1.5 時間かけて攪拌しながら昇温した。反応液に水を一気に加えて反応を終結し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 30/1 ~ 10/1）で精製し、表題化合物 21.0 g を淡黄色油状物として得た。

7) (R)-7-ベンジロキシメチル-9-メチレン-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン

- 20 上記 6 で得た化合物 21.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 L に溶解し、トリエチルアミン 40.4 mL, 酢酸パラジウム 1.30 g, 1, 3-ビスジフェニルホスフィノプロパン 3.60 g を加え、この混合物を 130°C 下終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却しジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 3/1）で精製し表題化合物 13.0 g を褐色油状物として得た。

8) (R)-7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オン

25 上記 7 で得た化合物 13.0 g をメタノール 500 mL に溶解しドライアイス浴にて -70°C に冷却した。この溶液にオゾンガスを導入しながら、内温 -70

～－50℃下にて9時間撹拌した。窒素ガスを吹き込み過剰のオゾンガスを除去した後、－20℃まで反応液を昇温し、ジメチルスルフィド80mLを加えた。この混合物を室温まで昇温しさらに室温下1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルに希釈後、水で3回および飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をメタノール400mLに溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液100mLを加えて室温にて15分間撹拌した。メタノールを減圧留去後、クロロホルムで抽出し有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をクロロホルム300mLに溶解し、イミダゾール4.23g、tert-ブチルジメチルクロロシラン9.36gを加え、混合物を室温下12時間撹拌した。反応液を水、および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物10.2gを無色油状物として得た。

- 15 9) (7R, 9S)－7－ヒドロキシメチルー6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン－9－オール

上記8で得た化合物10.2gのエタノール300mL溶液を90℃に加熱し、水素化トリブチルスズ22.4mLとAIBN(2, 2'－アゾビスイソブチロニトリル)1.32gのトルエン－エタノール(1:1)混合溶液300mLを加えた。この反応液を15分間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン400mL、1N塩酸200mLを加え室温にて1時間撹拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、残った水層をジエチルエーテルで2回洗浄した。水層を3M水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしクロロホルムで5回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えることで表題化合物4.00gを白色固体として得た。

10) (7R, 9S)－9－(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン－7－メタノール

上記 9 で得た化合物 4. 00 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 100 mL にイミダゾール 7. 05 g、および *tert*-ブチルジメチルクロロシラン 9. 33 g を加え室温にて 24 時間撹拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残

5 渣にテトラヒドロフラン 200 mL、水 50 mL、1 N 塩酸 50 mL を加え室温下 1 時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、溶媒を減圧留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分離し、水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、表題化合物 6. 65 g を無色固体として得た。

- 10 11) トルエン-4-スルホン酸 (7 R, 9 S) -9- (*tert*-ブチルジメチルシラニルオキシ) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ
[b] ピリジン-7-イルメチルエステル

上記 10 で得た化合物 5. 43 g を用いて製造例 6-4 と同様の方法で反応を行い、表題化合物 9. 30 g を得た。この化合物は HPLC (ダイセル社製 CH

15 I R A L C E L OD カラム; 0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1) より 94. 8% ee であった。

保持時間 10. 0 分 (光学活性カラム、ダイセル社製 CH R A L C C E L OD カラム、0. 46 cm × 25 cm; 0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 1 mL/min)

- 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: -0. 28 (3H, s), 0. 03 (3H, s), 0. 81 (9H, s), 0. 98-1. 22 (1H, m), 1. 39-1. 50 (1H, m), 1. 93-2. 06 (1H, m), 2. 42 (3H, s), 2. 49-2. 72 (2H, m), 3. 28-3. 37 (1H, m), 3. 82-3. 95 (2H, m), 5. 02 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 05 (1H, dd, J=6. 2, 6. 9 Hz), 7. 32 (2H, d, J=8. 2 Hz), 7. 34 (1H, d, J=6. 9 Hz), 7. 77 (2H, d, J=8. 2 Hz), 8. 28 (1H, d, J=6. 2 Hz)
- 25

ESI-MS Found: m/z 462. 3 [M+H]⁺

製造例 8

スピロ [8-アザービシクロ [3. 2. 1] オクター 3, 1' (3' H) -イソ
ベンゾフラン] ・ 1 塩酸塩の製造

1) 8-アザービシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン

5 トロピノン 25 g をクロロホルム 100 mL に溶解し、クロロギ酸クロロエチル 50 mL を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール 100 mL を加え、終夜加熱還流を行った。反応液を室温まで冷却後濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

2) 3-オキソ-8-アザービシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル

10 上記 1 で得た粗生成物 9.0 g をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル 15 mL を加え、室温で一時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 5/1）にて分離精製し表題化合物 8.5 g を無色油状物として得た。

15 3) 3-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシメチル) フェニル-8-アザービシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル

2-ブロモベンジルアルコール 5.6 g をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、-78℃にて 1.58 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 34.0 mL を加え、10 分攪拌した。これに上記 2 で得た化合物 6.0 g のテトラヒドロフラン 30 mL 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、
20 無水硫酸マグネシウムにて脱水し、ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1/1）にて分離精製し表題化合物 4.8 g を白色固体として得た。

25 4) スピロ [8-アザービシクロ [3. 2. 1] オクター 3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] ・ 1 塩酸塩

上記 3 で得た化合物 4.8 g をクロロホルム 40 mL に溶解し、4-(ジメチルアミノ) ピリジン 1.76 g、トリエチルアミン 6.0 mL、p-トルエンシルホニルクロリド 3.03 g を順次加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて

脱水し、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて分離精製しスピロ [8-アザ-ビシクロ
 [3. 2. 1] オクター-3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] -8-カルボ
 ン酸 *tert*-ブチルエステル 4.6 g を無色シロップとして得た。上記化合物
 5 をメタノール 40 mL に溶解し、4 N 塩酸-ジオキサン溶液 10 mL を加えて室
 温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮、乾燥して表題化合物 3.3 g を白色固体
 として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 2.05–2.68 (8H, m),
 3.65 (1H, m), 4.11 (2H, s); 5.06 (2H, s), 7.
 10 17–7.32 (3H, m)

ESI-MS Found: m/z 216.1 [M+H]⁺

実施例 9～10

(7R, 9S) -7- (スピロ [8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクター-3,
1' (3' H) -イソベンゾフラン] -8-イルメチル) -6, 7, 8, 9-テ
 15 トラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール及び (7S, 9
R) -7- (スピロ [8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクター-3, 1'
(3' H) -イソベンゾフラン] -8-イルメチル) -6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールの製造

1) (7RS, 9SR) -7- (スピロ [8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オ
 20 クター-3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] -8-イルメチル) -9-*tert*-
tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シ
 クロヘプタ[b]ピリジン

製造例 6 で得た (7RS, 9SR) -トルエン-4-スルホン酸-9- (*tert*-
tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5
 25 H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル 70 mg 及び製造例
 8 で得たスピロ [8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクター-3, 1' (3'
 H) -イソベンゾフラン] ・ 1 塩酸塩 33 mg の N-メチルピロリドン 1.0 mL
 溶液にヨウ化ナトリウム 124 mg 及びトリエチルアミン 0.21 mL を順次
 加え、窒素雰囲気下 90℃にて 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応

液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝19／1）で分離精製し表題化合物40mgを白色粉末として得た。

- 5 ESI-MS Found: m/z 505.3 $[M+H]^+$
2) (7R, 9S) - 7 - (スピロ [8-アザビシクロ [3.2.1] オク
ター-3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] - 8-イルメチル) - 6, 7, 8,
9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール及び (7S,
9R) - 7 - (スピロ [8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3, 1'
10 (3' H) -イソベンゾフラン] - 8-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール

上記1で得た化合物に1Mテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロ
フラン溶液1mLを加え、50℃にて4時間攪拌した後反応液を室温まで冷却し
た。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を塩基性シリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1～4／1）で分離
精製し表題化合物のラセミ体19mgを得た。このラセミ体を光学活性カラム

- （ダイセル社製CHRALPAC ADカラム、2cm×25cm；0.1%ジ
エチルアミン、ヘキサン／イソプロピルアルコール＝9／1；流速 20mL/
20 min）で光学分割し、先行画分（保持時間：8.1分）から、(7S, 9
R) - 7 - (スピロ [8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3, 1'
(3' H) -イソベンゾフラン] - 8-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール体を6.4mg、後画分
（保持時間：9.8分）から、同(7R, 9S)体6.4mgをそれぞれ白色粉
25 末として得た。

実施例9の化合物 (7S, 9R) 体

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.75 (1H, m),
1.75-1.90 (3H, m), 1.90-2.10 (4H, m), 2.1
0-2.32 (5H, m), 2.56-2.74 (3H, m), 2.83-3.

0.0 (1H, m), 3.18–3.32 (2H, m), 4.93 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.01 (2H, s), 5.45 (1H, s), 7.06–7.30 (5H, m), 7.44 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)

5 ESI-MS Found: m/z 391.2 $[M+H]^+$

実施例10の化合物 (7R, 9S) 体

1 H NMR、ESI-MS: 実施例9の化合物と同じ。

製造例9

10 トルエン-4-スルホン酸-(7R*)-5,6,7,8-テトラヒドロスピロ
[シクロヘプタ[b]ピリジン-9,2'-[1,3]-ジオキソラン]-7
-イルメチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸-(7S*)-5,6,
7,8-テトラヒドロスピロ[シクロヘプタ[b]ピリジン-9,2'-[1,
3]-ジオキソラン]-7-イルメチルエステルの製造

1) 5,6,7,8-テトラヒドロスピロ[シクロヘプタ[b]ピリジン-9,
 15 2'-[1,3]-ジオキソラン]-7-カルボン酸エチルエステル

製造例1で得た9-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘ
 プタ[b]ピリジン-7-カルボン酸エチルエステル6.76gをトルエン20
 0mLに溶解し、エチレングリコール30mL、およびp-トルエンスルホン酸
 1水和物1.65gを加えた。この反応混合物をディーンスターク水分離器の下、
 20 12時間加熱還流した。室温に冷却後、飽和重水素ナトリウム溶液で中和し酢酸
 エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で分離精製し表題化合
 物5.39gを淡黄色油状化合物として得た。

2) 5,6,7,8-テトラヒドロスピロ[シクロヘプタ[b]ピリジン-9,
 25 2'-[1,3]-ジオキソラン]-7-メタノール

窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム3.68gのテトラヒドロフラン
 30.0mL溶液を0℃に冷却し、これに上記1で得た化合物5.39gのテト
 ラヒドロフラン30.0mL溶液を滴下した。反応液を0℃で1時間攪拌した後、
 水3.7mL、1M水酸化ナトリウム水溶液3.7mL、水11.3mLを加え

た。反応混合物をセライト濾過した後、濾液をクロロホルムで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離、硫酸マグネシウムで乾燥および濃縮した。得られた粗生成物 4.81 g は精製せず次の反応に用いた。

ESI-MS Found: m/z 236.3 [M+H]⁺

5 3) トルエン-4-スルホン酸-(7R*)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン]-7-イルメチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸-(7S*)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン]-7-イルメチルエステル

10 上記 2 で得た粗生成物 4.81 g のテトラヒドロフラン 50.0 mL 溶液に N, N-4-ジメチルアミノピリジン 750 mg、トリエチルアミン 14.3 mL、および p-トルエンスルホン酸クロリド 7.80 g を加え反応液を 50℃ 下 2 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカ
15 ラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し表題化合物のラセミ体 3.88 g を無色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.13-1.31 (1H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.51-2.72 (2H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J=3.0, 6.3 Hz), 3.88 (1H, d, J=4.2 Hz), 3.99 (1H, dd, J=3.0, 6.3 Hz), 4.12 (1H, dd, J=3.3, 6.3 Hz), 4.28 (1H, dd, J=3.3, 6.3 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.4, 6.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=6.2 Hz), 7.78 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 390.1 [M+H]⁺

このラセミ体 2.28 g を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK OD カラム、2 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1; 流速 20 mL/min) で光学分割し、先行画分から

トルエン-4-スルホン酸-(7R*)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ
[シクロヘプタ[b]ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン]-7-
イルメチルエステル1. 10 gを、後画分から同(7S*)体1. 13 gを得た。
(両者は未同定であるため、便宜上一方を7R*、他方を7S*とした。)

5 先行画分(7R*)体

保持時間10. 2分(光学活性カラム、ダイセル社製CHIRALPAK OD
カラム、0. 46 cm×25 cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプ
ロピルアルコール=9/1; 流速 1 mL/min)

後画分(7S*)体

10 保持時間13. 2分(光学活性カラム、ダイセル社製CHIRALPAK OD
カラム、0. 46 cm×25 cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプ
ロピルアルコール=9/1; 流速 1 mL/min)

実施例11

15 (7R*)-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ[シクロヘプタ
[b]ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン])-7-イルメチ
ルスピロ[8-アザ-ビシクロ[3. 2. 1]オクター-3, 1'-(3'H)-
イソベンゾフラン]・1フマル酸塩の製造

製造例9で得たトルエン-4-スルホン酸-(7R*)-5, 6, 7, 8-テ
トラヒドロスピロ[シクロヘプタ[b]ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジ
20 オキソラン]-7-イルメチルエステル84 mg及び製造例8で得たスピロ
[8-アザ-ビシクロ[3. 2. 1]オクター-3, 1'-(3'H)-イソベンゾ
フラン]・1塩酸塩53 mgのN-メチルピロリドン1. 2 mL溶液にヨウ化ナ
トリウム172 mg及びトリエチルアミン0. 31 mLを順次加え、窒素雰囲気
下90℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水、飽和炭酸
25 水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で
洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=49/1)で分離
精製し(7R*)-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ[シクロヘ
プタ[b]ピリジン-9, 2'-[1, 3]-ジオキソラン])-7-イルメ

チルースピロ [8-アザ-ビスクロ [3. 2. 1] オクター-3, 1' (3' H)-イソベンゾフラン] 67 mg を白色粉末として得た。

上記化合物 21. 6 mg に等モルのフマル酸およびエタノールを加えて溶解後、溶媒を減圧留去して残渣に酢酸エチル/ヘキサンを加えて洗浄した。洗液を除去
5 後減圧下乾燥することにより表題化合物 25 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1. 16–1. 40 (1 H, m),
1. 84 (1 H, dd, J=12. 2, 13. 3 Hz) 2. 08–2. 38 (6
H, m), 2. 46–2. 63 (2 H, m), 2. 65–2. 90 (4 H, m),
3. 04 (2 H, d, J=6. 6 Hz), 3. 30–3. 50 (1 H, m), 4.
10 01–4. 20 (6 H, m), 5. 09 (2 H, s), 6. 69 (2 H, s),
7. 22–7. 40 (5 H, m), 7. 64 (1 H, d, J=7. 4 Hz), 8.
33 (1 H, d, J=4. 9 Hz)

ESI-MS Found: m/z 433. 2 [M+H]⁺

実施例 12

15 (7R*)-7-(スピロ [8-アザ-ビスクロ [3. 2. 1] オクター-3,
1' (3' H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テ
トラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オン・1フマル酸塩の製
造

実施例 11 で得た遊離アミン体の化合物 46 mg に 4 N 塩酸-ジオキサン溶液
20 1. 8 mL 及び水 0. 6 mL を加え、14 時間加熱還流させた。反応液を室温ま
で冷却し、水及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチル
を用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾
燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(クロロホルム/メタノール=97/3) で分離精製し (7R*)-7-(スピ
25 ロ [8-アザ-ビスクロ [3. 2. 1] オクター-3, 1' (3' H)-イソベン
ゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロ
ヘプタ [b] ピリジン-9-オン 38 mg を褐色油状物として得た。上記化合物
に等モルのフマル酸およびエタノールを加えて溶解後、溶媒を減圧留去して表題
化合物 49 mg を褐色固体として得た。

1 HNMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.13–1.40 (1H, m),
1.65–1.85 (1H, m) 2.05–2.35 (4H, m), 2.35–
2.80 (4H, m), 2.80–3.25 (4H, m), 3.51–3.80
(2H, m), 3.97–4.20 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.
5 70 (2H, s), 7.18–7.42 (4H, m), 7.53 (1H, dd,
J=4.6, 7.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.6 Hz) 8.56 (
1H, d, J=4.6 Hz)

ESI-MS Found: m/z 389.2 [M+H]⁺

実施例 13

10 (7R*, 9S*)-7-(スピロ[8-アザビシクロ[3.2.1]オク
ター-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-9-メチ
ル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-
オール・1 フマル酸塩の製造

実施例 12 で得た遊離アミン体の化合物 70. 1 mg をテトラヒドロフラン 2
15 mL に溶解し、メチルマグネシウムブロマイドのジエチルエーテル溶液 (3.0
M) 180 mL を室温にて加え、30 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニ
ウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて二回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、無水
硫酸マグネシウムにて脱水し、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (0.1% アンモニア水、クロロホルム/メタノール/=1
20 5/1) で分離精製し (7R*, 9S*)-7-(スピロ[8-アザビシクロ
[3.2.1]オクター-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]-8-イルメ
チル)-9-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]
ピリジン-9-オールを得た。(立体化学は未同定であるため、便宜上、7R*,
9S* とした。) 上記化合物をメタノールに溶解し、等モルのフマル酸を加え、
25 濃縮、減圧乾固し、表題化合物 31. 2 mg を白色固体として得た。帰属は遊離
アミンを用いて行った。

1 HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (3H, s), 1.6
5–2.41 (11H, m), 2.64 (1H, m), 2.98 (1H, m),
3.17 (2H, brs), 3.60–3.80 (5H, m), 4.98 (2H,

s), 7.08–8.41 (7H, m)

ESI-MS Found: m/z 405.2 [M+H]⁺

製造例 10

(6R, 8S) - トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-

5 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステルの製造

1) 3-(2-クロロピリジン-3-イル) アクリル酸エチルエステル

窒素雰囲気下、2-クロロニコチノニトリル 13.9 g のトルエン 280 mL 溶液に 0℃にて 1.01 M ジイソブチルアルミニウムヒドライド-ヘキサン溶液 121 mL を滴下し、0℃にて 1 時間攪拌した。反応液に 0℃にて氷および 2 N 塩酸 420 mL を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、粗 2-クロロピリジン-3-カルボアルデヒド 10.4 g を得た。窒素雰囲気下、ホスホノ酢酸トリエチル 7.7 mL のテトラヒドロフラン 80 mL 溶液に 0℃にて 60% 水素化ナトリウム (油性) 1.54 g を加え、0℃にて 20 分攪拌した。反応液に 0℃にて得られた化合物 5.48 g のテトラヒドロフラン 80 mL 溶液を加え、0℃にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで昇温後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を結晶化 (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し表題化合物 7.14 g を淡黄色固体として得た。

2) 3-(2-クロロピリジン-3-イル) -プロピオン酸エチルエステル

上記 1 で得た化合物 29.9 g のメタノール-水 (4:1) 500 mL 混合溶液に氷冷下、塩化第一銅 13.6 g、水素化ホウ素ナトリウム 5.18 g を加え、同温で 45 分間攪拌した。さらに原料の消失を薄層クロマトグラフィーで確認しながら、水素化ホウ素ナトリウム 5.18 g を 2 度に分けて加え同温で攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で分離精製し表題化合物 26.3 g を淡黄色油状物として得た。

3) 3-[2-(1-エトキシビニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、上記2で得た化合物21. 1 gのN,N-ジメチルホルムアミド400 mL溶液に、トリブチルエトキシビニルスズ43. 4 mLおよびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム6. 85 gを加え、120℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶の固体をセライト濾去した。濾液を酢酸エチルにて希釈し飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1）で分離精製し表題化合物22. 9 gを茶色油状物として得た。

4) 3-[2-(2-ブロモアセチル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル

上記3で得た化合物22. 9 gのテトラヒドロフラン-水（15:1）500 mL混合溶液に、N-ブロモコハク酸20. 6 gを加え、室温にて20分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1）で分離精製し表題化合物18. 9 gを灰色油状物として得た。

5) 3-[2-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、-18℃にて上記4で得た化合物18. 4 gのテトラヒドロフラン350 mL溶液に、0. 9 Mボラン-テトラヒドロフラン錯体-テトラヒドロフラン溶液68. 2 mLを加え、-18℃にて40分間攪拌した後、反応液にメタノール300 mLを加え室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=5/1）で分離精製し表題化合物12. 7 gを淡黄色油状物として得た。

6) (6RS, 8SR)-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

上記5で得た化合物13. 2 gのN,N-ジメチルホルムアミド260 mL溶液に、トリエチルクロロシラン14. 7 mLおよびイミダゾール11. 9 gを加

え、室温にて一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）で分離精製し3-[2-(2-ブロモ-1-トリエチルシラニルオキシエチル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル
5 21.7 gを淡黄色油状物として得た。このものは試薬由来の不純物を含んでいる。窒素雰囲気下、-18℃にて上記化合物21.7 gのテトラヒドロフラン300 mL溶液に1.0 Mナトリウムビストリメチルシリルアミド-テトラヒドロフラン溶液52.4 mLを加え-18℃にて35分間攪拌した。さらに-18℃
10 にて1.0 Mナトリウムビストリメチルシリルアミド-テトラヒドロフラン溶液26.2 mLを加え80分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）で分離精
15 製し表題化合物7.44 gを茶色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.67 (6H, m), 0.93 (9H, m), 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.92 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.28 (1H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.87 (1H, t, J=3.1 Hz), 7.11 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.41 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 336.3 [M+H]⁺

本化合物は以下に述べる方法によっても製造が可能である。

すなわち、60℃にてプロパルギルアミン376 mLとテトラクロロ金(Ⅲ)酸ナトリウム2水和物29.2 gのエタノール2.5 L溶液に、4-シクロヘキサ
25 ノンカルボン酸エチル500 gのエタノール250 mL溶液を加え、加熱還流下一晩攪拌した。不溶の固体をセライト濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて分離精製し5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチル555 gを

褐色油状物として得た。この化合物は不純物を含んでいる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.00 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.02 (4H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 4.7, 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 4.7 Hz).

上記で得た化合物 689 g のクロロホルム 6 L 溶液に 0℃にてメタクロロ過安息香酸 1.04 kg 加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和亜硫酸ナトリウム水溶液の 1 : 1 の混合溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去して 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチル 1-オキシドを得た。得られた化合物を無水酢酸 2 L に溶解し、130℃にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、クロロホルムにて抽出した。溶媒を減圧留去して (6RS, 8SR)-8-アセトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルと (6RS, 8RS)-8-アセトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルの混合物を得た。得られた混合物のテトラヒドロフラン 3 L 溶液に 0℃にて、ナトリウム 77.2 g のエタノール 3.36 L 溶液を加えて 0℃にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) にて分離精製し (6RS, 8SR)-8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチル 336 g を褐色油状物として得た。この化合物は不純物を含んでいる。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.23 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.00 (3H, m), 3.12 (1H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 4.7, 7.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz),

8. 43 (1H, dd, J = 1.2, 4.7 Hz)

上記で得た化合物 336 g のクロロホルム 5 L 溶液に 0℃にてクロトリエチルシラン 510 mL、トリエチルアミン 634 mL、N, N-ジメチルアミノピリジン 18.6 g を加え、室温にて 3 時間攪拌した後、反応液を水にて希釈し
5 クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 20/1）にて分離精製して表題化合物 276 g を得た。

7) (6R, 8S) - (8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノール及び (6S, 8R) - (8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノール
10 ノール

製造例 6-3 で用いた (7RS, 9SR) - 9 - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b]ピリジン-7-カルボン酸エチルエステルの代わりに上記 6 で得た化合物を用い
15 る他は製造例 6-3 と同様な方法により反応を行い、表題化合物をラセミ体として 5.32 g 得た。このラセミ体を光学活性カラム（ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 50:1; 流速 20 mL/min）で光学分割し、先行画分（保持時間 14.0 分）から、(6R, 8S) - (8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノールを
20 2.05 g、後画分（保持時間 18.0 分）から、同 (6S, 8R) 体 2.37 g を得た。

先行画分 (6R, 8S) 体

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.66 (3H, m), 0.92 (9H, m), 1.60 (3H, m), 2.09 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.67 (2H, m), 5.16 (1H, t, J = 2.7 Hz), 7.09 (1H, m), 7.39 (1H, m), 8.40 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 294.3 [M+H]⁺

後画分 (6 S, 8 R) 体

¹H NMR、ESI-MSは(6 R, 8 S)体と同じ。

8) (6 R, 8 S) - トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル

- 5 製造例6-4で用いた(7 RS, 9 SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-メタン-1-オール¹の代わりに上記7で得た化合物を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例6-4と同様な方法により反応を行い、表題化合物2. 98 gを得た。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0. 60 (3H, m), 0. 88 (3H, t, J = 7. 7 Hz), 1. 59 (1H, m), 1. 94 (1H, m), 2. 45 (3H, s), 2. 49 (1H, dd, J = 5. 1, 16. 5 Hz), 2. 67 (1H, m), 2. 89 (1H, dd, J = 5. 1, 16. 5 Hz), 4. 01 (1H, dd, J = 6. 2, 9. 5 Hz), 4. 10 (1H, m), 4. 82 (1H, t, J = 2. 9 Hz), 7. 08 (1H, m), 7. 34 (3H, m), 7. 79 (2H, m), 8. 38 (1H, m)
- 15

ESI-MS Found: m/z 448. 3 [M+H]⁺

製造例11

スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ・ 1塩酸塩の製造

- 20 1) 1-ベンジル-4-(2-ヒドロキシメチルフェニル) ピペリジン-4-オール

製造例8-3で用いた3-オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルの代わりに1-ベンジル-4-ピペリドンを用いる他は製造例8-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物1. 83 gを淡黄色油状物として得た。

25

2) 1'-ベンジルスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ・ 1塩酸塩

製造例8-4で用いた3-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシメチル) フェニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸-tert-

ブチルエステルの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例8-4と同様な方法により反応を行い、表題化合物227gを白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

3) スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ・ 1塩酸塩

5 上記2で得た化合物227gのメタノール1L溶液に20%水酸化パラジウム-炭素触媒31.0gを加え、水素雰囲気下、室温常圧にて21時間攪拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を減圧濃縮して得られた白色固体を濾取し、イソプロパノールで洗浄後減圧乾燥して表題化合物93.2gを白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

10 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.89-1.92 (2H, m), 2.46 (2H, td, J=4.8, 13.8Hz), 3.39-3.54 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.22-7.33 (4H, m), 9.61 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 189.9 [M] +

15 実施例14

(6R, 8S)-6-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール) ・ 1L-酒石酸塩の製法

20 実施例9~10で用いた(7R, 9S)-トルエン-4-スルホン酸-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチルエステル及びスピロ [8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクター-3, 1' (3' H)-イソベンゾフラン] ・ 1塩酸塩の代わりに製造例10で得た化合物及び製造例11で得た化合物を、またN-メチルピロリドンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いることおよび光学分割を行わない事他は実施例9~10と同様な方法により反応を行い表題化合物の遊離アミン体13.8mgを得た。得られた遊離アミン体に等モルのL-酒石酸およびエタノールを加えて溶解後、溶媒を減圧留去して残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて洗浄した。洗液を除去後減圧下乾燥することにより表題化合物18.9mgを白色固体として得た。

25

1 HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.73–1.88 (1H, m),
1.92–2.08 (2H, m), 2.56–2.80 (2H, m), 3.
05–3.18 (1H, m), 3.18–3.47 (4H, m), 3.55–3.
68 (2H, m), 4.43 (2H, m), 4.80–4.95 (1H, m), 5.1
5 1 (2H, s), 7.24–7.30 (5H, m), 7.67 (1H, d, J
= 7.3 Hz), 8.42 (1H, d, J = 4.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 351.3 [M+H]⁺

製造例 12

10 (3R*, 4R*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールおよび(3S*,
4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの製造

1) 1-ベンジル-4-オトリル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン
0.5M オトリルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液600
mLを0℃に冷却し、1-ベンジルピペリジン-4-オン40.0gのテトラヒ
ドロフラン溶液200mLを10分間かけて滴下した。反応混合物を氷冷下さら
15 に30分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を終結し、酢酸エチ
ルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
た後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にトリフルオロ酢酸300mLを加え
80℃に加熱し、2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=20/1～10/1）で分離精
製し、表題化合物39.9gを淡褐色油状物として得た。

2) (3RS, 4RS)-1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3-オ
ール・1塩酸塩

25 上記1で得た化合物39.9gをジグライム140mLに溶解した溶液に水素
化ホウ素ナトリウム11.4g、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体
44.1mL、およびジグライム35mLを順に加えた。この反応液を室温下4
時間撹拌した後氷浴にて冷却した。水17mLで注意深く処理した後、6M水酸
化ナトリウム水溶液50mL、30%過酸化水素水45mLを加えた。この混合

物を室温にて2時間撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗
浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣に4N塩化
水素—ジオキサン溶液50mL、およびジイソプロピルエーテル500mLを加
え生成する白色粉末を濾取、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、表
5 題化合物41.5gを白色固体として得た。

3) (3R*, 4R*)—4-オトリルーピペリジーン-3-オールおよび(3
S*, 4S*)—4-オトリルーピペリジーン-3-オール

上記2で得た化合物41.5gのエタノール500mL、メタノール1Lの混
合溶液に20%水酸化パラジウム—炭素触媒10gを加え、水素雰囲気下、室温
10 常圧にて終夜撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、溶媒を減圧濃縮した。残
渣を水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、
有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去
することで表題化合物のラセミ体(3RS, 4RS)—4-オトリルーピペリ
ジーン-3-オール16.0gを淡黄色固体として得た。

15 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.60–1.83 (2H, m),
2.39 (3H, s), 2.57–2.65 (2H, m), 2.81–2.93
(1H, m), 3.06–3.15 (1H, m), 3.35–3.43 (1H,
m), 3.81–3.90 (1H, m), 7.10–7.32 (4H, m)
ESI-MS Found: m/z 192.1 [M+H]⁺

20 このラセミ体5.01gを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK
ADカラム; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=4/1)で光学
分割し、先行画分から(3S*, 4S*)—4-オトリルーピペリジーン-3-
オールを2.31g、後画分から同(3R*, 4R*)体を2.12g得た。(
両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R*, 4R*、他方を3S*, 4S*
25 とした。)

先行画分(3S*, 4S*)体

保持時間5.7分(光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALPAK AD、
0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=4
/1; 流速 1mL/min)

$^1\text{H-NMR}$, ESI-MS はラセミ体と同じ。

後画分 (3R^* , 4R^*) 体

保持時間 11.3分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHIRALPAK AD ,
 $0.46\text{cm} \times 25\text{cm}$; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 4
 5 /1; 流速 1mL/min)

$^1\text{H-NMR}$, ESI-MS はラセミ体と同じ。

実施例 15

10 (7R , 9S) - 7 - [(3S^* , 4S^*) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オートリル
 - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シク
 ロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1L - 酒石酸塩の製造

実施例 14 で用いた (6R , 8S) - トルエン - 4 - スルホン酸 - 8 - トリエ
 チルシラニルオキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - イルメチル
 エステル及びスピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] の代
 わりに製造例 7 で得た化合物及び製造例 12 で得た (3S^* , 4S^*) - 4 - オ
 ートリル - ピペリジン - 3 - オールを用いる他は実施例 14 と同様な方法により
 15 反応を行い、表題化合物 14.4mg を白色固体として得た。

$^1\text{HNMR}$ (400MHz , CD_3OD) δ : 1.22-1.38 (1H , m),
 1.52 (1H , dd, $J=11.8, 12.5\text{Hz}$), 1.85-2.27 (3H , m), 2.35 (3H , s), 2.71-2.82 (3H , m), 2.8
 20 9-3.07 (4H , m), 3.30-3.37 (1H , m), 3.55 (1H ,
 d, $J=12.5\text{Hz}$), 3.63 (1H , dd, $J=3.3, 11.4\text{Hz}$),
 4.19 (1H , dt, $J=4.4, 10.3\text{Hz}$), 4.40 (2H , s),
 5.01 (1H , d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05 (1H , dd, $J=7.3,$
 8.0Hz), 7.08 (1H , d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.12 (1H , dd,
 25 $J=7.2, 7.3\text{Hz}$), 7.20 (1H , dd, $J=5.1, 7.0\text{Hz}$),
 7.26 (1H , d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.55 (1H , d, $J=7.0\text{Hz}$
), 8.20 (1H , d, $J=5.1\text{Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 367.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 16

(7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4R*) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オートリル
- ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シク
ロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1L - 酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) - 4 - オートリル - ピペリジン - 3 -
5 オールの代わりに製造例 12 で得た (3R*, 4R*) - 4 - オートリル - ピペ
リジン - 3 - オールを用いる他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表
題化合物の遊離アミン体を得た。得られた遊離アミン体及び等量の L - 酒石酸を
混合してエタノールに溶解した後、ヘプタンを加えて結晶化することにより表題
化合物を白色固体として得た。

10 融点 : 123 - 134 °C

1HNMR (400MHz, CD3OD) δ : 1.23 - 1.35 (1H, m),
1.52 - 1.60 (1H, m), 1.89 - 2.11 (3H, m), 2.22
- 2.29 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.70 - 2.81 (3H,
m), 2.91 - 3.04 (4H, m), 3.33 - 3.48 (1H, m) 3.
15 58 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 4.8, 1
1.5 Hz), 4.19 (1H, dt, J = 4.4, 10.6 Hz), 4.40
(2H, s) 5.01 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.03 (1H, dd,
J = 7.3, 7.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.15
(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 4.8, 7.3 H
20 z), 7.26 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 1.
5, 7.3 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz)

ESI-MS Found : m/z 367.3 [M+H]⁺

製造例 13

(3R*, 4R*) - 4 - (4 - フルオロ - オートリル) - 3 - ヒドロキシピペ
25 リジンおよび (3S*, 4S*) - 4 - (4 - フルオロ - オートリル) - 3 - ヒ
ドロキシピペリジンの製造

1) 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - オートリル) - 1, 2, 3, 6 - テト
ラヒドロピリジン

製造例 12 - 1 で用いた オートリルマグネシウムブロミドを用いる代わりに

2-ブロモ-5-フルオロトルエン及びn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液より調製したリチウム試薬を用いること及び溶媒にエーテルを用いることの他は製造例12-1と同様な方法により反応を行い、表題化合物1.83gを淡黄色油状物として得た。

5 2) (3RS, 4RS) - 1-ベンジル-4-(4-フルオロ-オトリル) - 3-ヒドロキシピペリジン・1塩酸塩

製造例12-2で用いた1-ベンジル-4-オトリル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例12-2と同様な方法により反応を行い、表題化合物922.9mgを白色固体として得た。

10 3) (3R*, 4R*) - 4-(4-フルオロ-オトリル) - ピペリジン-3-オールおよび(3S*, 4S*) - 4-(4-フルオロ-オトリル) - ピペリジン-3-オール

製造例12-3で用いた(3RS, 4RS) - 1-ベンジル-4-オトリル-ピペリジン-3-オール・1塩酸塩の代わりに上記2で得た化合物を用いる他は製造例12-3と同様な方法により反応を行いラセミ体の表題化合物504mgを淡黄色固体として得た。

1HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.58-1.69 (1H, m), 1.78-1.82 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.61 (1H, t, J=11.4Hz), 2.77 (1H, td, J=12.6, 2.7Hz), 2.85-2.92 (1H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.31-3.33 (1H, m), 3.83 (1H, td, J=10.3, 4.4Hz), 6.84-6.91 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m)

APCI-MS Found: m/z 210.1 [M+H]⁺

25 上記ラセミ体504mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=9/1、流速15mL/min)で光学分割し、先行画分から(3S*, 4S*) - 4-(4-フルオロ-オトリル) - 3-ヒドロキシピペリジン161mgを淡黄色固体として、後画分より同(3R*, 4R*)体164mgを淡

黄色固体として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R*, 4R*体と、他方を3S*, 4S*体とした。)

先行画分(3S*, 4S*)体

保持時間11.5分(光学活性カラム;ダイセル社製CHIRALPAK AD、
5 0.46cm×25cm;0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=9
/1;流速 1mL/min)

¹H-NMR、APCI-MSはラセミ体と同じ。

後画分(3R*, 4R*)体

保持時間15.6分(光学活性カラム;ダイセル社製CHIRALPAK AD、
10 0.46cm×25cm;0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=9
/1;流速 1mL/min)

¹H-NMR、APCI-MSはラセミ体と同じ。

実施例17

(7R, 9S)-7-[(3R*, 4R*)-(4-フルオロ-オトリル)-
15 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒド
ロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1塩酸塩の製造

実施例15で用いた(3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-
オールの代わりに製造例13で得た(3R*, 4R*)-4-(4-フルオロ-
オトリル)-ピペリジン-3-オールを用い、また粗生成物の分離精製に光学
20 活性カラム(ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、2cm×25cm;
0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1)
を用いる他は実施例15と同様な方法により反応を行い、遊離アミン体を得た。
得られた遊離アミン体はエタノールに溶解し、1等量の1N塩酸を加えた後に溶
媒を減圧留去した。残渣を再びエタノールに溶解しヘプタンを加えて結晶化する
25 ことにより表題化合物を白色固体として得た。

融点: 212°C (分解)

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.32 (1H, q, J=11.8Hz), 1.58 (1H, t, J=12.5Hz), 1.90-1.96 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.25-2.31 (2H, m),

2. 41 (3H, s), 2. 63-3. 01 (8H, m), 3. 39-3. 59
(2H, m), 4. 10 (1H, td, J=10. 2, 4. 3Hz), 5. 07
(1H, d, J=7. 0Hz), 6. 94 (2H, d, J=9. 0Hz), 7.
26-7. 33 (2H, m), 7. 64 (1H, d, J=7. 4Hz), 8. 3
5 0 (1H, d, J=4. 3Hz)

APCI-MS Found: m/z 385. 2 [M+H] +

製造例 14

(3RS, 4RS) - 3-メトキシ-4-オトリルーピペリジンの製造

1) (3RS, 4RS) - 3-ヒドロキシ-4-オトリルーピペリジン-1-
10 カルボン酸ベンジルエステル

製造例 12 で得た (3RS, 4RS) - 3-ヒドロキシ-4-オトリルーピ
ペリジン塩酸塩 227 mg をジオキサノ-水 (4 : 5) 混合液 45 mL に溶解さ
せ、トリエチルアミン 405 mg およびクロロギ酸ベンジル 269 mg を加えて、
室温にて 4 時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチル
15 で抽出し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて分
離精製し、表題化合物 253. 2 mg を淡黄色油状物として得た。

2) (3RS, 4RS) - 3-メトキシ-4-オトリルーピペリジン-1-カ
ルボン酸ベンジルエステル

20 窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 253. 2 mg をテトラヒドロフラン 15
mL に溶解し、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (油性) 85. 6 mg を加えた。
室温にて 30 分撹拌した後、ヨウ化メチル 221 mg を加え、2 時間撹拌した。
60% 水素化ナトリウム (油性) 85. 6 mg およびヨウ化メチル 221 mg を
加え、さらに 2 時間撹拌した後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え
25 た。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減
圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/
1) にて分離精製し、表題化合物 264. 1 mg を淡黄色油状物として得た。

3) (3RS, 4RS) - 3-メトキシ-4-オトリルーピペリジンの製造

製造例 12-3 で用いた (3RS, 4RS) - 1-ベンジル-4-オトリ

ルーピペリジン-3-オール・1塩酸塩の代わりに上記2で得た化合物を用いる
他は製造例12-3と同様の方法により反応を行い、表題化合物168. 1mg
を白色固体として得た。

1HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.96 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.20-2.34 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.74 (1H, t, J=11.4 Hz), 2.92-3.04 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.58 (1H, d, J=12.5 Hz), 3.81 (1H, d, J=12.1, 4.0 Hz), 3.92 (1H, td, J=10.3, 4.4 Hz), 7.11-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=8.1 Hz)

ESI-MS Found: m/z 206.1 [M+H]⁺

実施例18~19

(7R, 9S)-7-[(3R*, 4R*)-3-メトキシ-4-オトリルー
ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロ
ヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および (7R, 9S)-
7-[(3S*, 4S*)-3-メトキシ-4-オトリルーピペリジン-1-
イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリ
ジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例15で用いた (3S*, 4S*)-4-オトリルーピペリジン-3-
オールの代わりに製造例14で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わ
ない他は実施例15と同様な方法により反応を行い表題化合物のジアステレオ
マー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物は光学活性カラム (ダイセ
ル社製CHIRALPAK AD、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、
ヘキサン/イソプロピルアルコール=19/1; 流速20mL/min) で分離
し、先行画分から (7R, 9S)-7-[(3S*, 4S*)-3-メトキシ-
4-オトリルーピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒド
ロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールを、後画分より同 (3R*,
4R*) 体を得た (両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R*, 4R*体と、
他方を3S*, 4S*体とした。)。上記両化合物を各々メタノールに溶解し、

等モルのL-酒石酸を加え溶媒を留去することにより、(7R, 9S)-7-[(3R*, 4R*)-3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩 8.8mg および (7R, 9S)-7-[(3S*, 4S*)-3-メトキシ-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩 12.5mg をそれぞれ白色固体として得た。

実施例18の化合物 (3S*, 4S*) 体

保持時間 11.0分 (光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALPAK AD
10 カラム、0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソブ
ロピルアルコール=19/1; 流速 1mL/min)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.34 (1H, q, J=12.0Hz), 1.56-1.62 (1H, m), 1.91-1.96 (1H, m),
2.05-2.16 (2H, m), 2.28 (1H, dd, J=6.8, 13.2Hz),
15 2.36 (3H, s), 2.69-2.83 (3H, m), 2.94
(1H, dt, J=2.9, 12.5Hz), 3.01-3.10 (3H, m),
3.13 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.58 (1H, d,
J=12.5Hz), 3.81-3.87 (2H, m), 4.45 (2H, s),
5.05 (1H, d, J=7.3Hz), 7.07-7.32 (5H, m), 7.
20 60-7.62 (1H, m), 8.21-8.21 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.4 [M+H]⁺

実施例19の化合物 (3R*, 4R*) 体

保持時間 12.6分 (光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALPAK AD
25 カラム、0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソブ
ロピルアルコール=19/1; 流速 1mL/min)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.34 (1H, q, J=12.2Hz), 1.59 (1H, t, J=12.8Hz), 1.91-2.14 (3H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.68-2.81 (3H, m), 2.92 (1H, td, J=12.5, 2.9H

z), 3.04-3.09 (3H, m), 3.14 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.58 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 3.79-3.88 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.05 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.07-7.32 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=5.1, 1.1$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 381.4 $[M+H]^+$

製造例 15

(3R*, 4R*)-3-フルオロ-4-オートリルピペリジン・1塩酸塩の製造

- 10 1) (3R*, 4R*)-3-ヒドロキシ-4-オートリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下、製造例 12-3 で得た (3R*, 4R*)-4-オートリルピペリジン-3-オール 190 mg のクロロホルム 4.0 mL 溶液に二炭酸ジ tert-ブチル 0.28 mL を加え室温にて 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=75/25) にて分離精製し表題化合物 352 mg を無色油状物として得た。

- 20 2) (3R*, 4R*)-3-フルオロ-4-オートリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルおよび (3S*, 4R*)-3-フルオロ-4-オートリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 352 mg のクロロホルム 10 mL 溶液に 0℃にてジエチルアミノ硫黄トリフルオリド 0.53 mL を加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=6/94) にて分離精製し (3R*, 4R*)-3-フルオロ-4-オートリルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 149 mg を淡黄色油状物として、および (3S*, 4R*)-3-フルオロ-4-オートリ

ルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル 90 mg を淡黄色油状物として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3 R*, 4 R* 体と、他方を 3 S*, 4 R* 体とした。)

(3 R*, 4 R*) 体

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 1.62–1.74 (1H, m), 1.78–1.88 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71–2.89 (2H, m), 3.03–3.14 (1H, m), 4.06–4.29 (1H, m), 4.45–4.70 (2H, m), 7.07–7.28 (4H, m)

10 ESI-MS Found: m/z 316.2 [M+Na]⁺

(3 S*, 4 R*) 体

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.75–1.87 (1H, m), 2.16–2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.70–2.96 (2H, m), 3.04–3.17 (1H, m), 4.01–4.34 (2H, m), 4.76–4.97 (1H, m), 7.13–7.26 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 316.2 [M+Na]⁺

3) (3 R*, 4 R*)-3-フルオロ-4-オトリルピペリジン・1 塩酸塩

20 窒素雰囲気下、上記 2 で得た (3 R*, 4 R*) 体 149 mg に 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 5.0 mL を加え室温にて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し表題化合物 106 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.91–2.01 (1H, m), 2.08–2.11 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.15–3.24 (2H, m), 3.37–3.48 (2H, m), 3.72–3.77 (1H, m), 4.85–5.03 (1H, m), 7.14–7.30 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 194.2 [M+H]⁺

実施例 20

(7 R, 9 S)-7-[(3 R*, 4 R*)-3-フルオロ-4-オトリルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘ

プタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例15で用いた(3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例15で得た化合物を用いる他は実施例15と同様な方法により反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.62-1.84 (5H, m), 2.04-2.18 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.55-2.72 (3H, m), 2.84-2.99 (3H, m), 3.32-3.37 (1H, m), 4.67-4.85 (1H, m), 4.94-4.96 (1H, m), 5.40 (1H, br s), 7.11-7.32 (5H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 8.35-8.37 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 369.2 [M+H]⁺

製造例16

5'-アザースピロ[8-アザービシクロ[3.2.1]オクター-3, 1' (3' H) イソベンゾフラン]の製造

1) 8-ベンジル-8-アザービシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン

トロピノン25gをクロロホルム100mLに溶解し、クロロギ酸クロロエチル50mLを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール100mLを加え、終夜加熱還流を行った。反応液を室温まで冷却後濃縮し、得られた粗生成物をN-メチルピロリドン80mLに溶解し、ベンジルブロミド43mL、炭酸カリウム99gを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して表題化合物29.5gを淡黄色液体として得た。

2) 5'-アザースピロ[8-ベンジル-8-アザービシクロ[3.2.1]オクター-3, 1' (3' H) イソベンゾフラン-3'-オン]

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン6.6mLをテトラヒドロフラン10mLに溶解し、-78℃にて1.58M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液24.7mLを加え、室温にて30分攪拌した。これを-78℃にて、ニコチン酸

1. 32 g のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液に滴下し、30 分撹拌した。ここに上記 1 で得た化合物 2. 1 g のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液を滴下し、さらに 30 分撹拌した。これに 2 N 塩酸 50 mL を加え、室温で 1 時間撹拌した。これを酢酸エチルで一回抽出し、水層に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH を約 9 とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝9／1）にて分離精製し表題化合物 1. 4 g を淡黄色固体として得た。

3) 5' -アザースピロ [8 -ベンジル - 8 -アザービシクロ [3. 2. 1] オクター 3, 1' (3' H) イソベンゾフラン]

上記 2 で得た化合物 1. 2 g をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、 -78°C にて 1. 0 M 水素化ジイソプロピルアルミニウムトルエン溶液 10. 3 mL を加えた。1 時間撹拌後、室温に昇温し、硫酸ナトリウム 10 水和物を大過剰加え、4 時間撹拌した。これを濾過し、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。これを濾過、濃縮して得られた化合物をアセトニトリル 20 mL に溶解し、トリエチルシラン 17. 3 mL、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体 4. 6 mL を順次加え、1 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、クロロホルムにて希釈し 4 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝9／1）にて分離精製し表題化合物 703 mg を白色固体として得た。

4) 5' -アザースピロ [8 -アザービシクロ [3. 2. 1] オクター 3, 1' (3' H) イソベンゾフラン]

上記 3 で得た化合物 703 mg をメタノール 5 mL に溶解し、20 % 水酸化パラジウム - 炭素触媒 100 mg を加え水素雰囲気化、室温常圧にて一晚撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に 10 % 塩酸 - メタノール溶液を加えて濃縮し、塩酸塩とした。これを水に溶解して酢酸エチルで洗浄し、水層を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 約 9 とし、クロロホルムにて 3 回抽出し、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して表題化合物 232mg を白色固体として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.75–2.32 (8H, m), 3.63 (3H, brs), 5.07 (2H, s), 7.10 (1H, m), 8.49 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 217.2 [M+H]

実施例 21

(7R, 9S)–7–(5′–アザースピロ[8–アザービシクロ[3.2.1]オクター3, 1′(3′H)–イソベンゾフラン]–8–イルメチル)–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ[b]ピリジン–9–オール・1
L–酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*)–4–オトリルーピペリジン–3–オールの代わりに製造例 16 で得た化合物を用いる他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 34.5mg を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.60–2.30 (13H, m), 2.58–2.73 (3H, m), 2.84–2.97 (2H, m), 3.27 (2H, brs), 4.96 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.10–8.50 (6H, m)

ESI-MS Found: m/z 392.2 [M+H] +

製造例 17

6′–アザースピロ[8–アザービシクロ[3.2.1]オクター3, 1′(3′H)イソベンゾフラン]

製造例 16 で用いたニコチン酸の代わりにイソニコチン酸を用いる他は製造例 16 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 646mg を白色固体として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.79 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.66 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=5.0Hz), 8.4

6 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=5.0 Hz)

ESI-MS Found: m/z 217 [M+H] +

実施例 22

(7R, 9S) - 7 - (6' - アザースピロ [8 - アザービシクロ [3. 2. 1] オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1 L - 酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) - 4 - オートリル - ピペリジン - 3 - オールの代わりに製造例 16 で得た化合物を用いる他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 625 mg を白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.72 (2H, m), 1.89 (4H, m), 2.17 (4H, m), 2.60 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.24 (2H, m), 4.95 (1H, d, J=10.8 Hz), 4.99 (2H, s), 5.43 (1H, bs), 7.14 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5.2 Hz) ESI-MS Found: m/z 392 [M+H] +

製造例 18

6' - アザー 5' - フルオロスピロ [8 - アザービシクロ [3. 2. 1] - オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] の製造

1) 3 - クロロ - 2 - フルオロピリジン

2, 3 - ジクロロピリジン 107.3 g を N - メチルピペリドン 270 mL に溶解させフッ化セシウム 268.25 g を加え、窒素雰囲気下 180°C にて 23 時間攪拌した。この溶液に水 1 L を加えてセライトで濾過し、濾液をジエチルエーテルで 2 回抽出したのち有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、さらに硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を蒸留 (91 - 95°C / 15 mmHg) により精製し、表題化合物 76.14 g を無色液体として得た。

2) 3 - クロロ - 2 - フルオロイソニコチン酸

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 97 mL をテトラヒドロフラン 1.2 L に溶解し、 -70°C にて 2.66 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 239 mL を滴下して加えた。30 分撹拌したのちこの溶液に、上記 1 で得た化合物 76.14 g のテトラヒドロフラン 300 mL 溶液を -70°C にて滴下して加えた。

- 5 1 時間撹拌したのちドライアイス反応溶液に加え、室温まで昇温させ水 1 L とジエチルエーテルを加え 4 M 水酸化ナトリウム水溶液にて pH 10 に調整した。これを濃塩酸にて pH 1-2 に調整してからジエチルエーテルで 3 回抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物 55.9 g を淡黄色固体として得た。

3) 6'-アザ-5'-フルオロスピロ (8-アザビシクロ [3.2.1]-オクター-3, 1' (3' H)-イソベンゾフラン) の合成

- 製造例 16 で用いたニコチン酸の代わりに上記 2 で得た化合物を用いる他は製造例 16 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 80 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.04 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.88 (2H, m), 4.13 (2H, br s), 5.02 (2H, s), 6.71 (1H, s), 8.42 (1H, s)

- 20 ESI-MS Found: m/z 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 23

(7R, 9S)-7-(6'-アザ-5'-フルオロスピロ [8-アザビシクロ [3.2.1]-オクター-3, 1' (3' H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

- 25 ン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 18 で得た化合物を用いる他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、残渣を再びエタノールに溶解しヘプタンを加えて固化させることにより表題化合物 25 mg を白色固体として得た。

融点：133－141℃

1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.37 (1H, m), 1.62 (1H, t, J=13.0 Hz), 2.10－2.33 (6H, m), 2.08－2.85 (6H, m), 3.05 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.38 (1H, m), 4.12 (2H, br s), 4.42 (2H, s), 5.05 (1H, d, J=7.5 Hz), 5.11 (2H, s), 6.99 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.15 (1H, br s), 8.26 (1H, d, J=4.3 Hz)

ESI-MS Found: m/z 410.4 [M+H]⁺

10 製造例19

6'-アザ-7'-フルオロスピロ[8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]の製造

1) 2-フルオロイソニコチン酸

2-フルオロ-4-メチルピリジン20gを水500mLに懸濁し、過マンガン酸カリウム100gを加えて115℃にて20時間攪拌した。この反応溶液を熱いうちにセライト濾過した後、濾液を溶媒の量が1/3になるまで減圧濃縮した。この溶液を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、pH2になるまで塩酸水溶液を加えた。生じた白色固体を濾取し、濾液は酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた白色固体を濾取した固体と合わせて表題化合物を9.51g得た。

2) (2-フルオロピリジン-4-イル)-メタノール

氷冷下、上記1で得た化合物500mgのテトラヒドロフラン18mL溶液に水素化リチウムアルミニウム538mgを加え10分間攪拌した。この溶液に硫酸ナトリウム10水和物を加えて反応の停止し、これを酢酸エチルで3回抽出したのち硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて分離精製し表題化合物234mgを淡黄色固体として得た。

3) 6'-アザ-7'-フルオロスピロ[8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]

製造例 11 で用いた 2-ブロモベンジルアルコール及び 1-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに上記 2 で得た化合物及び製造例 16-1 で得た化合物を用い、また n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液の代わりに 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンと n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液から調製したリチウムテトラメチルピペリジドを用いる他は製造例 11 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 109mg を白色固体として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.02 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.83 (2H, m), 4.24 (2H, m), 5.11 (2H, s), 7.08 (1H, m), 8.17 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 235.1 [M+H]⁺

実施例 24

(7R, 9S)-7-(6'-アザ-7'-フルオロスピロ[8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-オクタ-3, 1'-(3'H)-イソベンゾフラン]-8-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

15 ン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 19 で得た化合物を用いる他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 41mg を白色固体として得た。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 1.24-1.45 (1H, m), 1.64 (1H, t, J=13.5Hz), 2.09-2.36 (6H, m), 2.60-2.85 (6H, m), 3.12 (2H, brs), 3.39 (1H, t, J=12.4Hz), 4.12 (2H, rbs), 4.39 (2H, s), 5.06 (1H, d, J=6.9Hz), 5.20 (2H, s), 7.22-7.33 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=7.3Hz), 8.15 (1H, d, J=4.9Hz), 8.27 (1H, d, J=4.8Hz) ESI-MS Found: m/z 410.4 [M+H]⁺

製造例 20

3, 3-ジメチル-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H)、4'-ピペリジン]の製造

1) 2-(2-ブロモフェニル)プロパン-2-オール

窒素雰囲気下、2-ブロモ安息香酸メチル10.7gのテトラヒドロフラン200mL溶液に、氷冷下3.0Mメチルマグネシウムブロミド・ジエチルエーテル溶液49.5mLを滴下した。同温度にて15分攪拌した後、室温にて6日間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）にて分離精製し表題化合物7.4gを得た。

2) 1-ベンジル-4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]ピペリジン-4-オール

製造例11-1で用いた2-ブロモベンジルアルコールの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例11-1と同様な方法により反応を行い、表題化合物2.62gを得た。

3) 1'-ベンジル-3,3-ジメチルスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]

上記2で得た化合物2.62gに2N硫酸12mLを加え、100℃で3.5時間攪拌した。氷冷下反応液に2M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて分離精製し表題化合物1.93gを得た。

4) 3,3-ジメチルスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]

上記3で得た化合物1.93gを用いイソプロパノールを用い洗浄しないこと以外は製造例11-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物1.34gを得た。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (6H, s), 1.70-1.92 (2H, m), 2.30-2.65 (2H, m), 3.30-3.73 (4H, m), 7.02-7.53 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 218.2 [M+H]⁺

実施例 25

(6R, 8S) - 6 - (3, 3-ジメチル-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1'-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒド

5 ローキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 14 で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] の代わりに製造例 20 で得た化合物を用いる他は実施例 14 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 7.0 mg を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.52 (6H, s), 1.71-1.90 (3H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.45-2.83 (4H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.22-3.49 (4H, m), 3.61-3.73 (2H, m), 4.48 (2H, s), 4.80-4.87 (1H, m), 7.18-7.40 (5H, m), 7.66-7.73 (1H, m), 8.38-8.47 (1H, m)

15 ESI-MS Found: m/z 379.2 [M+H]⁺

製造例 21

(1RS, 3'RS) - 3' - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル) - スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] の製造

20 1) 1-ベンジル-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-ピペリジン-4-オン

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル 1.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL 溶液にイミダゾール 0.82 g 及び tert-ブチルジメチルクロロシラン 0.72 g を加え、室温で 0.5 時間攪拌した後、メタノールを加えた。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣はジエチルエーテル 30 mL に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム 0.30 g を加え同温にて 1.5 時間攪拌した後、メタノールを加えた。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、水及び

飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）で残渣の高極性の副生成物を除いた後、N，N－ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、イミダゾール0.41g及びtert－ブチルジメチルクロシラン0.72gを加え、室温で10分間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～4／1）で分離精製し、表題化合物566mgを淡黄色油状物として得た。

- 10 2) (1RS, 3'RS)－3'－[(tert－ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル)－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 4'－ピペリジン]

製造例11で用いた4－ベンジルピペリドンの代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例11と同様な方法により反応を行い、表題化合物130mgを無色油状物として得た。

- 15 1HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: -0.13 (6H, s), 0.79 (9H, s), 1.70－1.90 (1H, m), 2.05－2.25 (1H, m), 2.38－2.52 (1H, m), 2.93－3.06 (1H, m), 3.20－3.37 (3H, m), 3.50－3.60 (1H, m), 4.99 (1H, d, J=11.0Hz), 5.08 (1H, d, J=11.0Hz), 7.18－7.32 (1H, m)
- 20

実施例26～27

- (7R, 9S)－7－((1R*, 3'R*)－3'－ヒドロキシメチル－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 4'－ピペリジン]－1'－イルメチル)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン－9－オール及び(7R, 9S)－7－((1S*, 3'S*)－3'－ヒドロキシメチル－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 4'－ピペリジン]－1'－イルメチル)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン－9－オールの製造
- 25

実施例15で用いた(3S*, 4S*)－4－オートリル－ピペリジン－3－

オールの代わりに製造例 2 1 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 1 5 と同様な方法により反応を行い表題化合物のジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物は光学活性カラム（ダイセル社製 CHIRALPAK AD、2 cm×25 cm；0.1%ジエチルアミン、
5 ヘキサン/イソプロピルアルコール=2/1；流速 20 mL/min）で分離し、先行画分から、(7R, 9S)-7-((1R*, 3'R*)-3'-ヒドロキシメチル-スプロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ
10 体 10 mg を得た。（両者は未同定であるため、便宜上、一方を 1R*, 3'R* 体と、他方を 1S*, 3'S* 体とした。）

実施例 2 6 の化合物 (1R*, 3'R*) 体

保持時間：6.5 分（光学活性カラム；ダイセル社製 CHIRALPAK AD
15 カラム、0.46 cm×25 cm；0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=2/1；流速 1 mL/min）

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.55–2.00 (5H, m),
2.10–2.32 (3H, m), 2.35–2.74 (5H, m), 2.78–2.96 (2H, m), 3.00–3.11 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J=3.8, 11.0 Hz), 3.49 (1H, dd, J=5.0, 11.2 Hz),
20 2.96 (1H, d, J=9.9 Hz), 5.07 (2H, s), 5.40 (1H, bs), 7.10–7.34 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.36 (1H, d, J=4.9 Hz)

ESI-MS Found: m/z 395.3 [M+H]⁺

実施例 2 7 の化合物 (1S*, 3'S*) 体

25 保持時間：11.7 分（光学活性カラム；ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、0.46 cm×25 cm；0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=2/1；流速 1 mL/min）

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.60–2.13 (5H, m),
2.13–2.32 (3H, m), 2.36–2.75 (5H, m), 2.8

0-2. 95 (2H, m), 3. 05 (1H, dd, J=4. 0, 11. 6 Hz), 3. 40 (1H, dd, J=4. 0, 11. 2 Hz), 3. 49 (1H, dd, J=5. 0, 11. 2 Hz), 4. 96 (1H, dd, J=2. 6, 10. 8 Hz), 5. 07 (2H, s), 7. 10-7. 34 (5H, m), 7. 45
5 (1H, d, J=7. 4 Hz), 8. 36 (1H, d, J=4. 9 Hz)

ESI-MS Found: m/z 395. 3 [M+H] +

製造例 22

1-メチルースピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] の製造

- 10 1) 1'-メチルースピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン]

窒素雰囲気下、1-メタンスルホニルースピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] - 1'-カルボン酸ベンジルエステル
(*Tetrahedron*, 1997, 53, 10983-10992 記載の方法により調製した。) 1 g の
15 トルエン 20 mL 溶液に、65%ナトリウム水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウム-トルエン溶液 3. 8 mL を加え 3 時間還流した。反応液を
0℃まで冷却し、同温度にて 1M 水酸化ナトリウム水溶液に注いだのち酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
20 (1%アンモニア水、クロロホルム/メタノール=5/1) にて分離精製し表題化合物 0. 32 g を得た。

- 2) 1, 1'-ジメチルースピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン]

上記 1 で得た化合物 0. 30 g のメタノール 10 mL 溶液に、氷冷下シアノ水
25 素化ホウ素ナトリウム 187 mg を加えた。1%塩酸を用いて pH 4~5 に調節した後、37%ホルムアルデヒド溶液 3 mL を加え室温にて 7. 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後酢酸エチルで希釈し、1M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=

10/1) にて分離精製し表題化合物 243 mg を得た。

3) 1-メチルスピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン]

上記2で得た化合物 243 mg のジクロロエタン 7 mL 溶液にクロロギ酸 1-クロロエチル 1.21 mL を加え 15 時間還流した。溶媒および余分な試薬を留去して得られた残渣をメタノール 7 mL に溶解し 3 時間還流した。溶媒を留去後酢酸エチルで希釈し 2M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (1% アンモニア水、クロロホルム/メタノール = 15/1) にて分離
10 精製し表題化合物 64 mg を得た。

ESI-MS Found: m/z 203.2 [M+H]⁺

実施例 28

(7R, 9S) - 7 - (1-メチルスピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3, 4'-ピペリジン] - 1'-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラ
15 ヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 22 で得た化合物を用いる他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 12.6 mg を白色固体として得た。

20 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.29-1.63 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.18-2.32 (3H, m), 2.71-2.90 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.04-3.22 (4H, m), 3.25-3.42 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.53-3.67 (2H, m), 4.42 (2H, s),
25 5.01-5.09 (1H, m), 6.50-6.72 (2H, m), 7.02-7.15 (2H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 8.22-8.30 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 378.3 [M+H]⁺

製造例 23

4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジンの製造

1) 4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

製造例8-3で用いた3-オキソ-8-アザビシクロ-[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルの代わりに4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを用い、2-ブロモベンジルアルコールとn-ブチルリチウムから調製したリチウム試薬の代わりに2-クロロフェニルマグネシウムブロミドを用いる他は製造例8-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物9.74gを淡黄色油状物として得た。

2) 4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

窒素雰囲気下、-78℃にて4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル5.51gのクロロホルム160mL溶液に、ジエチルアミノサルファトリフルオリド5.26mLを加え、-78℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をアセトン-水(2:1)混合溶液150mLに溶解し、0.05M四酸化オスミウム水溶液15.9mLおよびN-メチルモルフォリンN-オキシド3.73gを加え室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて分離精製し表題化合物2.11gを無色油状物として得た。

3) 4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン

4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル2.11gのアセトニトリル50mL溶液に、トリメチルクロロシラン1.53mLおよびヨウ化ナトリウム1.82gを加え、室温にて30分間攪拌した。さらにトリメチルクロロシラン0.77mL、ヨウ化ナトリウム0.91gを加え10分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1M塩酸にて逆抽出した。水層に水酸化ナトリウムを加え、系を塩基性とした後クロロホル

ムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）にて分離精製し表題化合物992mgを無色油状物として得た。

1HNMR（400MHz、CD₃OD） δ ：2.17（2H、m）、2.95
5 （2H、m）、3.35（2H、m）、3.51（2H、m）、7.34（3H、m）、7.59（1H、m）

ESI-MS Found：m/z 214.2 [M+H]⁺

実施例29

10 （6R，8S）-6-[4-（2-クロロフェニル）-4-フルオロピペリジ
ン-1-イルメチル]-5，6，7，8-テトラヒドロキノリン-8-オール・
1L-酒石酸塩の製造

実施例14で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1（3H），4'-ピペリジ
ン]・1塩酸塩の代わりに製造例23で得た化合物を用いる他は実施例14と同
様な方法により反応を行い、表題化合物70.0mgを白色固体として得た。

15 1HNMR（400MHz、CD₃OD） δ ：1.30（1H、m）、1.56
（1H、m）、2.08（1H、m）、2.23（3H、m）、2.77（2H、
m）、3.01（4H、m）、3.30（4H、m）、4.40（2H、s）、
5.01（1H、m）、7.20（1H、m）、7.32（2H、m）、7.4
1（1H、m）、7.56（1H、m）、7.61（1H、dd、J=1.8，
20 8.7Hz）、8.21（1H、dd、J=1.5、5.1Hz）、

ESI-MS Found：m/z 375.2 [M+H]⁺

製造例24

3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンの製
造

25 1) 8-ベンジル-3-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン
-3-オール

製造例8-3で用いた3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ
ン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル及び2-ブロモベンジルアルコ
ールとn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液から調製したリチウム試薬の代わりに

3-オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸ベンジルエステル及びフェニルマグネシウムブロミドを用いる他は製造例 8-3 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 2. 80 g を白色粉末として得た。

5 2) 3-ヒドロキシ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸ベンジルエステル

上記 1 で得た化合物を用い、溶媒をエタノールに替えた他は製造例 12-3 と同様に反応を行い粗 3-フェニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オールを得た後、得られた化合物を用い、溶媒をクロロホルムに替えた他は製造例 14-1 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 248 mg を黄色油状物として得た。

3) 3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸ベンジルエステル

製造例 23-2 で用いた 4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに上記 2 で得た化合物を用いることおよび溶媒に塩化メチレンを用いた他は製造例 23-2 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 91. 7 mg を黄色油状物として得た。

4) 3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

製造例 23-3 で用いた 4-(2-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに上記 3 で得た化合物を用いる他は製造例 23-3 と同様な方法により反応を行い、3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンと 3-フェニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-エンの分離困難な混合物 30. 3 mg を得た。

実施例 30

25 (7R、9S)-7-(3-フルオロ-3-フェニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イルメチル) 6、7、8、9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 24 で得た化合物を用いる他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 5. 84 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.24 (5H, m)、1.60 (1H, m)、2.32 (8H, m)、2.79 (4H, m)、3.04 (2H, m)、5.01 (1H, m)、7.27 (4H, m)、7.46 (2H, m)、7.56 (1H, m)、8.22 (1H, m)、

5 ESI-MS Found: m/z 381.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例 25

(3R*, 4R*)-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-3-オールの製造

1) 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下、4-オキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 9.96 g のテトラヒドロフラン 250 mL 溶液に -78°C にて 1.0 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド-テトラヒドロフラン溶液 75 mL を滴下し、 -78°C にて 30 分攪拌した。反応液に -78°C にて N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 17.9 g のテトラヒドロフラン 75 mL 溶液を滴下し、 0°C にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗 4-トリフルオロメタンスルホニオキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを橙色油状物として得た。

窒素雰囲気下、上記化合物のジオキサン 400 mL 溶液にビス(ピナコラート)ジボロン 12.7 g、酢酸カリウム 14.7 g、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 1.39 g および塩化[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム 1.83 g を順次加え、 80°C にて 22 時間攪拌した。反応液をセライト濾過したのち溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=85/15)にて分離精製し表題化合物 15.2 g を黄色油状物として得た。

2) 4-(2-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カ

ルボン酸 *tert*-ブチルエステル

窒素雰囲気下、上記1で得た化合物3.95gのN,N-ジメチルホルムアミド51mL溶液に1-クロロ-2-ヨードベンゼン1.72mL、炭酸カリウム5.31gおよび塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム474mgを順次加え、80℃にて17時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=90/10)にて分離精製し表題化合物1.61gを淡黄色油状物として得た。

- 10 3) (3*R**, 4*R**)-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-3-オール
- 製造例12-2で用いた1-ベンジル-4-オトリル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの代わりに上記2で得た化合物を用い、塩酸塩化の工程を行わないほかは製造例12-2と同様の方法により反応を行い、(3*R*S, 4*R*S)-4-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸
- 15 *tert*-ブチルを無色アモルファスとして得た。窒素雰囲気下、上記化合物に4*N*塩酸-ジオキサン溶液を加え室温にて1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(3*R*S, 4*R*S)-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-3-オールを白
- 20 色固体として得た。

- 得られたラセミ体186mgを光学活性カラム(ダイセル社製CHRALCP AK AD-Hカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=8/2; 流速 20mL/min)で光学分割し、先行画分(保持時間: 7.0分)から、(3*S**, 4*S**)-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-3-オール71.3mgを白色固体として、後画分(保持時間: 11.5分)から、同(3*R**, 4*R**)体68.2mgを白色固体として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3*R**, 4*R**体と、他方を3*S**, 4*S**体とした。)

先行画分(3*S**, 4*S**)体

1 HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.52-1.64 (1H, m),
 1.86-1.91 (1H, m), 2.61 (1H, dd, $J=9.7, 11.5$ Hz), 2.71 (1H, td, $J=2.7, 12.1$ Hz), 3.05-3.10 (1H, m), 3.16-3.22 (1H, m), 3.38 (1H, ddd,
 5 $J=1.0, 4.4, 11.4$ Hz), 3.87 (1H, td, $J=4.6, 10.1$ Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 212.1 [M+H]⁺

後画分 (3R*, 4R*) 体

10 1HNMR、ESI-MSは3S*, 4S*と同じ。

実施例 31

(7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4R*) - 4 - (2-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1塩酸塩の製造

15 実施例 17 で用いた (3R*, 4R*) - 4 - (4-フルオロ-*o*-トリル)-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 25 で得た化合物 (3R*, 4R*) 体を用い、また粗生成物の分離精製に光学活性カラムを用いない他は実施例 17 と同様の方法により反応を行い、残渣を再びエタノールに溶解しヘプタンを加えて結晶化することにより表題化合物を白色固体として得た。

20 融点: 214°C (分解)

以下の帰属は遊離アミンを用いて行った。

1 HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.45-1.90 (6H, m),
 2.03 (1H, t, $J=10.1$ Hz), 2.10-2.17 (3H, m),
 2.58 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 2.64-2.70 (1H, m), 2.
 25 84-2.93 (2H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.21-3.25 (1H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.93 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 10.3 Hz), 5.36 (1H, br s), 7.09-7.18 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 387.2 [M+H]⁺

製造例 26

(3R, 4R) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オールの製造

- 5 1) 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

製造例 25-2 で用いた 1-クロロ-2-ヨードベンゼンの代わりに 1-クロロ-5-フルオロ-2-ヨードベンゼンを用いる他は製造例 25-2 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 16.7 g を緑色油状物として得た。

- 10 2) (3R, 4R) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オール

- 製造例 25-3 で用いた 4 - (2-クロロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用いる事及び光学分割に光学活性カラム (ダイセル社製 CHRALCPAK AD カラム、2 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 9/1; 流速 20 mL/min) を用いる他は製造例 25-3 と同様な方法を用い、後画分 (保持時間: 14.8 分) から表題化合物 3.62 g を淡黄色固体として得た。

- 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.80 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.11 (1H, m), 2.55 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.70 (1H, t, J = 12.3 Hz), 3.13 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.36 (2H, m), 4.23 (1H, bs), 6.99 (1H, m), 7.19 (2H, m)

- 25 ESI-MS Found: m/z 230 [M+H]⁺

実施例 32

(7R, 9S) - 7 - [(3R, 4R) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の

製造

実施例 15 で用いた (3 S*, 4 S*) - 4 - オートリル - ピペリジン - 3 - オールの代わりに製造例 26 で得た化合物を用いるほかは実施例 15 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

5 帰属は遊離アミンを用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.51–1.87 (6H, m), 2.00–2.05 (1H, m), 2.09–2.16 (3H, m), 2.52–2.61 (2H, m), 2.64–2.70 (1H, m), 2.83–2.92 (2H, m), 3.00–3.07 (1H, m), 3.20–3.25 (1H, m), 3.92–4.14 (1H, m), 4.91–4.94 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.97–7.01 (1H, m), 7.08–7.13 (2H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.41–7.43 (1H, m), 8.33–8.34 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 405.2 [M+H]⁺

15 実施例 33

(6R, 8S) - 6 - [(3R, 4R) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1塩酸塩の製造

20 実施例 14 で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩の代わりに製造例 26 で得た化合物を用いる他は実施例 14 と同様な方法により反応を行い、遊離アミン体を得た。得られた遊離アミン体をエタノールに溶解し、1等量の 1N塩酸を加えた後に溶媒を減圧留去した。残渣を再びエタノールに溶解しヘプタンを加えて結晶化することにより表題化合物を白色固体として得た。

25 融点: 218°C (分解)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 1.65–1.81 (1H, m), 1.83–2.09 (2H, m), 2.20–2.31 (1H, m), 2.49–2.78 (3H, m), 2.80–2.96 (1H, m), 3.00–3.18 (3H, m), 3.18–3.34 (1H, m), 3.45–3.72 (2H,

m), 4.20–4.35 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.75–5.00 (1H, m), 7.02–7.16 (1H, m), 7.16–7.33 (2H, m), 7.40–7.52 (1H, m), 7.60–7.71 (1H, m), 8.35–8.43 (1H, m)

5 ESI-MS Found: m/z 391.1 [M+H]⁺

製造例 27

(3R*, 4R*)-4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)ピペリジン-3-オールの製造

1) 4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピ
10 リジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

製造例 25-2 で用いた化合物の代わりに 1-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードベンゼンを用いる他は製造例 25-2 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 3.87 g を淡黄色油状物として得た。

2) (3RS, 4RS)-4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-ヒ
15 ドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N, N'-ビス(モノイソピノカンフェニルボラン) N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 553 mg のエーテル-テトラヒドロフラン (5 :
1) 6 mL 溶液に、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体 0.33 mL を加え室温で 1.5 時間攪拌した。その懸濁液に、上記 1 で得た化合物 318 mg のエーテル 2 mL 溶液を加え、50℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノール 0.22 mL、水 0.11 mL、5M 水酸化ナトリウム水溶液 0.41 mL、30% 過酸化素水 0.35 mL をゆっくり加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 3/1) で分離精
20 製し表題化合物 186 mg を無色油状物として得た。

3) (3R*, 4R*)-4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)ピペリジン-3-オール

窒素雰囲気下、上記化合物 186 mg に 4N 塩酸-ジオキサン溶液を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(3RS, 4RS) - 4 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) ピペリジン-3-オールを白色固体として得た。得られたラセミ体 77 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHRALCPAK AD カラム、2 cm × 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 8/2; 流速 20 mL/min) で光学分割し、後画分 (保持時間: 17.2 min) から表題化合物 47 mg を淡黄色固体として得た。(立体化学は未同定であるため、便宜上、一方を 3R*, 4R* 体と、他方を 3S*, 4S* 体とした。)

10 ESI-MS Found: m/z 230 [M+H]⁺

実施例 34

(7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4R*) - 4 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸

15 塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) - 4 - o-トリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例 27 で得た化合物を用いるほかは実施例 15 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 40 mg を白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.68 (4H, s), 1.92 (1H, t, J = 10.4 Hz), 2.14 (4H, m), 2.61 (3H, m), 2.88 (2H, m), 3.20 (2H, m), 4.33 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.35 (1H, br s), 6.97 (1H, m), 7.16 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 4.7 Hz)

ESI-MS Found: m/z 405 [M+H]⁺

製造例 28

(3R*, 4R*) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-メトキシピペリジンの製造

1) (3R*, 4R*)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

製造例8-2で用いた8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オンの代わりに製造例26-2で得た化合物を用いるほかは製造例8-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) (3R*, 4R*)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

製造例14-2で用いた(3RS, 4RS)-1-ベンジロキシカルボニル-3-ヒドロキシ-4-オトリルピペリジンの代わりに上記1で得た化合物を用いるほかは製造例14-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

3) (3R*, 4R*)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピペリジン

窒素雰囲気下、上記2で得た化合物に4N塩酸-ジオキサン溶液を加え室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.51 (1H, ddd, J=4.2, 12.3, 25.4 Hz), 1.73-1.89 (1H, m), 2.52 (1H, dd, J=9.9, 11.0 Hz), 2.70 (1H, td, J=2.7, 12.1 Hz), 3.04-3.08 (1H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.45 (1H, td, J=4.3, 10.0 Hz), 3.54 (1H, dd, J=4.2, 11.2 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 244.1 [M+H]⁺

実施例35

(6R, 8S)-6-[(3R*, 4R*)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピペリジン-1-イルメチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 14 で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] の代わりに製造例 28 で得た化合物を用いるほかは実施例 14 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

帰属は遊離アミンを用いて行った。

- 5 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.62–1.68 (1H, m),
1.82–1.95 (3H, m), 2.08–2.20 (2H, m), 2.41–2.47 (4H, m), 2.90–3.10 (3H, m), 3.20 (3H, s),
3.36–3.39 (1H, m), 3.55 (1H, td, J=4.3, 10.1 Hz), 3.94 (1H, brs), 4.89 (1H, brs), 6.
10 94–6.99 (1H, m), 7.08–7.11 (1H, m), 7.15 (1H, brs), 7.24–7.28 (1H, m), 7.46–7.48 (1H, m), 8.40 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 405.2 [M+H]⁺

製造例 29

- 15 (3RS, 4RS) -4-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル) -3-メトキシピペリジンの製造

1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルピリジン

- 窒素雰囲気下、2-アミノ-4-メチルピリジン 1.08 g をテトラヒドロフラン 75 mL に溶解し、臭化水素酸ピリジニウムペルブロミド 3.20 g のテトラヒドロフラン 75 mL 溶液を 1.5 時間かけて室温にて滴下した。滴下後、室温にて 40 分攪拌し、反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 100 mL を加えた。酢酸エチルで抽出を行い、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~酢酸エチル) にて分離精製し、表題化合物 1.00 g を白色固体として得た。

2) 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン

窒素雰囲気下、テトラフルオロホウ酸ニトロシウムをクロロホルム 20 mL に懸濁させ、氷冷下、上記 1 で得た化合物 748 mg のクロロホルム 20 mL 溶液を加えた。0℃で 30 分間攪拌し、反応液を室温に戻した後、1.5 時間攪拌し

た。溶媒を減圧留去した後、残渣をジメチルスルホキシド 30 mL に溶解し、150℃で一晩撹拌を行った。室温に戻した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性とし、エーテルで抽出を行いエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて分離精製し、表題化合物 318.8 mg を黄色油状物として得た。

3) 4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

10 製造例 25-1 で用いた 4-オキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの代わりに 4-オキシ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを用いるほかは製造例 25-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 6.83 g を橙色油状物として得た。

15 4) 4-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

製造例 25-2 で用いた 1-クロロ-2-ヨードベンゼン及び 4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの代わりに上記 2 及び 3 で得た 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン及び 4-
20 -(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを用いるほかは製造例 25-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 188 mg を無色アモルファスとして得た。

25 5) (3*RS*, 4*RS*)-4-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル)-3-メトキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

製造例 12-2 で用いた 1-ベンジル-4-オトリル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの代わりに上記 4 で得た化合物を用い、塩酸塩化の工程を行わないほかは製造例 12-2 と同様の方法により反応を行い、(3*RS*, 4*RS*)-1-ベンジロキシカルボニル-4-(2-フルオロ-4-メチルピリジ

ン-5-イル)-3-ヒドロキシピペリジンおよび1-ベンジロキシカルボニ
 ル-4-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル)-4-ヒドロキシピ
 ペリジンの混合物48. 8mgを無色アモルファスとして得た。得られた混合物
 は製造例14-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物19. 4mgを無
 5 色アモルファスとして得た。

6) (3RS, 4RS)-4-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イ
 ル)-3-メトキシピペリジンの製造

製造例12-3で用いた(3RS, 4RS)-1-ベンジル-4-オトリ
 ル-ピペリジン-3-オール・1塩酸塩の代わりに上記5で得た化合物を用いる
 10 他は製造例12-3と同様の方法により反応を行い、表題化合物13. 6mgを
 無色アモルファスとして得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.91-1.94 (1H, m),
 2.07-2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.60-2.74
 (1H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.
 15 40-3.46 (1H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 6.72 (1
 H, s), 8.11 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 225.2 [M+H]⁺

実施例36~37

(7R, 9S)-7-[(3R*, 4R*)-4-(2-フルオロ-4-メチル
 20 ピリジン-5-イル)-3-メトキシピペリジン-1-イルメチル]-6, 7,
8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1
L-酒石酸塩および(7R, 9S)-7-[(3S*, 4S*)-4-(2-フ
ルオロ-4-メチルピリジン-5-イル)-3-メトキシピペリジン-1-イル
メチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジ
 25 ン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例15で用いた(3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-
 オールの代わりに製造例29で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わ
 ない他は実施例15と同様な方法により反応を行い表題化合物のジアステレオ
 マー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物5.0mgは光学活性カラ

ム (ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、2 cm×25 cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=4/1; 流速20 mL/min) で分離し、先行画分から(7R, 9S)-7-[(3R*, 4R*)-4-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-5-イル)-3-メトキシピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール1. 7 mgを無色アモルファスとして、後画分より同(3S*, 4S*)体2. 2 mgを無色アモルファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R*, 4R*体と、他方を3S*, 4S*体とした。)

- 10 上記両化合物をおのおのメタノールに溶解し、等モルのL-酒石酸を加え溶媒を留去することにより、(3R*, 4R*)体2. 4 mg、(3S*, 4S*)体3. 1 mgをそれぞれ白色固体として得た。

実施例36の化合物 (3R*, 4R*)体

- 15 保持時間7. 8分(光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALCEL ODカラム、0. 46 cm×25 cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=4/1; 流速 1 mL/min)

- 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ : 1. 28-1. 36 (1H, m), 1. 58 (1H, t, J=12. 5 Hz), 1. 97-2. 15 (3H, m), 2. 25-2. 31 (1H, m), 2. 43 (3H, s), 2. 57 (1H, t, J=10. 6 Hz), 2. 71-2. 81 (3H, m), 2. 92 (2H, d, J=7. 3 Hz), 2. 99-3. 05 (1H, m), 3. 32-3. 39 (1H, m), 3. 49 (1H, d, J=12. 5 Hz), 3. 73-3. 80 (2H, m), 4. 47 (2H, s), 5. 05 (1H, d, J=6. 6 Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 25 (1H, dd, J=5. 1, 7. 3 Hz), 7. 61 (1H, d, J=7. 3 Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 26 (1H, d, J=4. 4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 400. 2 [M+H]⁺

実施例37の化合物 (3S*, 4S*)体

保持時間11. 7分(光学活性カラム; ダイセル社製CHIRALCEL OD

カラム、0.46 cm×25 cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロ
ピルアルコール=4/1; 流速 1 mL/min)

1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.27–1.36 (1H, m),
1.58 (1H, t, J=12.5 Hz), 1.96–2.00 (1H, m),
5 2.05–2.15 (2H, m), 2.24–2.29 (1H, m), 2.43
(3H, s), 2.51–2.59 (1H, m), 2.71–2.81 (3H,
m), 2.88–3.05 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.32–3.
38 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=11.7 Hz), 3.71–3.
80 (2H, m), 4.46 (2H, s), 5.05 (1H, d, J=6.6 H
10 z), 6.90 (1H, s), 7.25 (1H, dd, 5.1, 7.3 Hz),
7.61 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.09 (1H, s), 8.26 (1
H, d, J=4.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 400.2 [M+H] +

製造例 30

15 4-(2-シアノフェニル)ピペリジンの製造

1) 4-(2-シアノフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カル
ボン酸ベンジルエステル

製造例 29-4 で用いた 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジンの代
わりに 2-ブロモベンゾニトリルを用いる他は製造例 29-4 と同様な方法によ
20 り反応を行い、表題化合物 784 mg を淡黄色固体として得た。

2) 4-(2-シアノフェニル)ピペリジン

製造例 12-3 で用いた (3RS, 4RS)-1-ベンジル-4-オートリ
ル-ピペリジン-3-オール・1 塩酸塩の代わりに上記 1 で得た化合物を用いる
他は製造例 12-3 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 22 mg を淡黄
25 色油状物として得た。

ESI-MS Found: m/z 187 [M+H] +

実施例 38

(7R, 9S)-7-[4-(2-シアノフェニル)ピペリジン-1-イルメチ
ル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9

－オールの製造

実施例 15 で用いた (3 S*, 4 S*)－4－o－トリルーピペリジン－3－
 オールの代わりに製造例 30 で得た化合物を用い、L－酒石酸塩化の工程を行わ
 ない他は実施例 15 と同様な方法により表題化合物 3 m g を淡黄色油状物として
 5 得た。

1 H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.67 (2H, m), 1.79
 (5H, m), 2.15 (4H, m), 2.62 (3H, m), 2.88 (1H,
 m), 3.00 (2H, m), 4.95 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.3
 6 (1H, bs), 7.13 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.43 (
 10 2H, m), 7.57 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 5.0 Hz) E
 SI-MS Found : m/z 362 [M+H]⁺

製造例 31

(3 R*, 4 S*)－4－o－トリルーピペリジン－3－カルボン酸メチルエス
 テルおよび (3 S*, 4 R*)－4－o－トリルーピペリジン－3－カルボン酸

15 メチルエステルの製造

1) (3 RS, 4 SR)－1－メチルー4－o－トリルーピペリジン－3－カル
 ボン酸メチルエステル

窒素雰囲気下、2.0 M o－トリルマグネシウムブロミド－ジエチルエーテ
 ル溶液 11.6 mL のジエチルエーテル 180 mL 溶液に－40℃でアレコリン
 20 (臭化水素酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、フリー体としたもの)
 1.80 g のジエチルエーテル 20 mL 溶液をゆっくり加え、同温度にて 2 時
 間攪拌した。反応液を－20℃まで昇温させた後氷水に注ぎ、さらに 1 N 塩酸を
 加えた。分液操作後、水層にアンモニア水を加えアルカリ性にした後、ジエチル
 エーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶
 25 媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホル
 ム／メタノール＝50／1）にて分離精製し生成物 1.40 g を得た。窒素雰
 囲気下、生成物 1.40 g のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液に氷冷下カリウム－
 tert－ブトキシド 0.64 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和
 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）にて分離精製し表題化合物0.92gを得た。

2) (3R*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチル
5 エステルおよび(3S*, 4R*)-4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル

製造例22-3で用いた1、1'-ジメチルスピロ[2,3-ジヒドロ-1
H-インドール-3,4'-ピペリジン]の代わりに上記1で得た化合物を用い
る他は製造例22-3と同様な方法により(3R'S, 4SR)-4-オトリル
10 -ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル287mgを得た。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.38-1.61 (1H, m),
1.70-1.85 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.94
(3H, m), 3.11-3.26 (2H, m), 3.26-3.45 (1H,
m), 3.42 (3H, s), 7.00-7.21 (4H, m)

15 ESI-MS Found: m/z 234.3 [M+H]⁺

上記ラセミ体101mgを光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALCEL
ODカラム、2cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン／イソプロ
ピルアルコール＝9／1; 流速 15mL/min）で光学分割し、先行画分（
保持時間：14.5分）から(3S*, 4R*)-4-オトリル-ピペリジン
20 -3-カルボン酸メチルエステル51mgを、後画分（保持時間：17.0分）
から、同(3R*, 4S*)体47mgを得た。（両者は未同定であるため、便
宜上、一方を3R*, 4S*体と、他方を3S*, 4R*体とした。）

先行画分(3S*, 4R*)体

¹H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

25 後画分(3R*, 4S*)体

¹H NMR、ESI-MSはラセミ体と同じ。

実施例39～40

(7R, 9S)-7-[(3R*, 4S*)-3-メトキシカルボニル-4-オ
トリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5

H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールおよび (7 R, 9 S) -7- [(3 S*, 4 R*) -3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールの製造

- 5 1) (7 R, 9 S) -9-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7- [(3 R S, 4 S R) -3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン

実施例 15 で用いた (3 S*, 4 S*) -4-オトリル-ピペリジン-3-オール
10 オールの代わりに製造例 31 で得た光学分割前の (3 R S, 4 S R) -4-オトリル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルを用い、テトラブチルアンモニウムフロリド処理および L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 174 mg を得た。

- 2) (7 R, 9 S) -7- [(3 S*, 4 R*) -3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール、および (7 R, 9 S) -7- [(3 R*, 4 S*) -3-メトキシカルボニル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール
15

- 20 実施例 9 ~ 10-2 で用いた (7 R S, 9 S R) -7- (スピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] -8-イルメチル) -9-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジンの代わりに上記 1 で得た化合物を用いる他は実施例 9 ~ 10-2 と同様な方法により反応を行い、表題化合物
25 物のジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物は光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2 cm × 25 cm、2 本連結; 0. 1 % ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 29 / 1; 流速 20 mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間: 62. 6 分) から (7 R, 9 S) -7- [(3 S*, 4 R*) -3-メトキシカルボニル-

4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール 4. 8 mg を無色アモルファスとして、後画分 (保持時間: 66. 2 分) から、同 (3R*, 4S*) 体 2. 3 mg を無色アモルファスとして得た (両者は未同定であるため、便宜上、
5 一方を 3R*, 4S* 体と、他方を 3S*, 4R* 体とした)。

実施例 39 の化合物 (3S*, 4R*) 体

1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1. 50-1. 94 (5H, m),
2. 06-2. 33 (4H, m), 2. 38 (3H, s), 2. 53-2. 92
(4H, m), 2. 92-3. 23 (4H, m), 3. 43 (3H, s), 4.
10 89-5. 00 (1H, m), 5. 20-5. 60 (1H, brd), 7. 00
-7. 30 (5H, m), 7. 40-7. 50 (1H, m), 8. 33-8. 4
1 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 409. 3 [M+H]⁺

実施例 40 の化合物 (3R*, 4S*) 体

15 1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1. 49-1. 92 (5H, m),
2. 05-2. 29 (4H, m), 2. 38 (3H, s), 2. 51-3. 24
(8H, m), 3. 42 (3H, s), 4. 88-5. 00 (1H, m), 5.
18-5. 62 (1H, brd), 7. 01-7. 31 (5H, m), 7. 40
-7. 50 (1H, m), 8. 32-8. 41 (1H, m)

20 ESI-MS Found: m/z 409. 4 [M+H]⁺

実施例 41~42

(7R, 9S)-7-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシメチル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールおよび (7R, 9S)-7-[(3S*, 4R*)-3-ヒドロキシメチル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールの製造
25

実施例 39~40-1 で得た化合物 70 mg のテトラヒドロフラン 3 mL 溶液に氷冷下水素化リチウムアルミニウム 7. 6 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。

反応液に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1）にて分離精製し（7R, 9S）-9-tert-ブチルジメチルシラ
5 ニルオキシ-7-[(3RS, 4SR)-3-ヒドロキシメチル-4-オトリ
ル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シ
クロヘプタ[b]ピリジン45mgを得た。

この化合物を実施例9～10-2と同様な方法で反応を行い、得られたジアステレオマー混合物4.3mgを光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALCEL
10 L ODカラム、2cm×25cm；0.1%ジエチルアミン、ヘキサン／イソ
プロピルアルコール＝17／3；流速 15mL/min）で分離し、先行画分
（保持時間：15.9分）から（7R, 9S）-7-[(3S*, 4R*)-3-
ヒドロキシメチル-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7,
8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール2.4
15 mgを無色アモルファスとして、後画分（保持時間：20.2分）から、同（3
R*, 4S*）体1.8mgを無色アモルファスとして得た（両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R*, 4S*体と、他方を3S*, 4R*体とした）。

実施例41の化合物 （3S*, 4R*）体

1HNMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.40-2.29 (10H, m)
20), 2.32 (3H, s), 2.51-2.74 (4H, m), 2.81-3.
10 (2H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 3.38-3.48 (1
H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.04-7.35 (5H, m),
7.40-7.50 (1H, m), 8.32-8.40 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.2 [M+H]⁺

25 実施例42の化合物 （3R*, 4S*）体

1HNMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.40-2.29 (10H, m)
) , 2.32 (3H, s), 2.50-2.77 (4H, m), 2.80-3.
07 (2H, m), 3.18-3.33 (2H, m), 3.38-3.50 (1
H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.04-7.32 (5H, m),

7. 40-7. 50 (1H, m), 8. 32-8. 40 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381. 4 [M+H] +

実施例 43~44

5 (7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4S*) - 3 - (1-ヒドロキシ-1-メチ
ル-エチル) - 4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8,
9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒
石酸塩および (7R, 9S) - 7 - [(3S*, 4R*) - 3 - (1-ヒドロキ
シ-1-メチル-エチル) - 4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] -
6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オー
10 ル・1L-酒石酸塩の製造

窒素雰囲気下、実施例 39~40-1 で得た化合物 68 mg のテトラヒドロフ
ラン 2 mL 溶液に氷冷下 3. 0 M メチルマグネシウムブロミド・ジエチルエーテ
ル溶液 87 μ L を加え、室温で 45 分攪拌した。反応液に室温でメチルマグネシ
ウムブロミド溶液 87 μ L を加えその後 30 分攪拌した。さらに反応液に室温で
15 メチルマグネシウムブロミド溶液 175 μ L を加え 1 時間攪拌した。反応液に 1
M 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩
水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を
分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて分
離精製し (7R, 9S) - 7 - [(3RS, 4SR) - 3 - (1-ヒドロキシ-
20 1-メチル-エチル) - 4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 9-
tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5
H-シクロヘプタ [b] ピリジン 31 mg を得た。

この化合物を実施例 9~10-2 と同様な方法で反応を行い、得られたジアス
テレオマー混合物 18 mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCEL
25 OD カラム、2 cm \times 25 cm; 0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロ
ピルアルコール=9/1; 流速 15 mL/min) で分離し、先行画分 (保持
時間: 15. 5 分) から (7R, 9S) - 7 - [(3S*, 4R*) - 3 - (1-
ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - 4-オトリル-ピペリジン-1-イル
メチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン

－9－オール6. 4 mgを、後画分（保持時間：19. 2分）から、同（3 R*, 4 S*）体7. 3 mgを得た。（両者は未同定であるため、便宜上、一方を3 R*, 4 S*体と、他方を3 S*, 4 R*体とした。）

上記化合物に等モルのL－酒石酸およびエタノールを加えて溶解後、溶媒を減
5 圧留去して残渣に酢酸エチル／ヘキサンを加えて洗浄した。洗液を除去後減圧下
乾燥することにより（7 R, 9 S）－7－〔（3 S*, 4 R*）－3－（1－ヒ
ドロキシ－1－メチル－エチル）－4－o－トリル－ピペリジン－1－イルメチ
ル〕－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ〔b〕ピリジン－9
－オール・1 L－酒石酸塩、および（7 R, 9 S）－7－〔（3 R*, 4 S*）
10 －3－（1－ヒドロキシ－1－メチル－エチル）－4－o－トリル－ピペリジン
－1－イルメチル〕－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ〔b
〕ピリジン－9－オール・1 L－酒石酸塩をそれぞれ白色固体として得た。

実施例43の化合物 （3 S*, 4 R*）体

1 HNMR (200 MHz, CD3OD) δ : 0. 79 (3H, s), 1. 00
15 (3H, s), 1. 23－1. 69 (2H, m), 1. 81－2. 33 (4H,
m), 2. 39 (3H, s), 2. 53－2. 91 (3H, m), 2. 91－3.
24 (5H, m), 3. 30－3. 48 (1H, m), 3. 56－3. 72 (1
H, m), 3. 90－4. 07 (1H, m), 4. 42 (2H, s), 5. 00
－5. 10 (1H, m), 7. 01－7. 38 (5H, m), 7. 57－7. 6
20 7 (1H, m), 8. 23－8. 31 (1H, m)

ESI－MS Found: m/z 409. 4 [M+H] +

実施例44の化合物 （3 R*, 4 S*）体

1 HNMR (200 MHz, CD3OD) δ : 0. 78 (3H, s), 1. 00
(3H, s), 1. 21－1. 69 (2H, m), 1. 82－2. 38 (4H,
25 m), 2. 40 (3H, s), 2. 55－3. 20 (8H, m), 3. 30－3.
47 (1H, m), 3. 57－3. 71 (1H, m), 3. 91－4. 09 (1
H, m), 4. 42 (2H, s), 5. 00－5. 10 (1H, m), 7. 01
－7. 38 (5H, m), 7. 58－7. 67 (1H, m), 8. 21－8. 3
1 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 409.4 [M+H]⁺

実施例 45

(7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4S*) - 3 - アセチル - 4 - オートリル -
ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロ

5 ヘプタ [b] ピリジン - 9 - オールの製造

1) (7R, 9S) - 9 - *tert*-ブチルジメチルシラニルオキシ - 7 - [(3R*, 4S*) - 3 - メトキシカルボニル - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン

10 実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) - 4 - オートリル - ピペリジン - 3 - オールの代わりに製造例 31 で得た (3R*, 4S*) - 4 - オートリル - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを用い、テトラブチルアンモニウムフロリド処理および L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 58 mg を得た。

15 2) (7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4S*) - 3 - アセチル - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール

上記 1 で得た化合物 58 mg のエタノール 3 mL 溶液に水酸化リチウム 2.9 mg を加え、17 時間還流した。その後 2M 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL を加え、さらに 2 時間還流した。溶媒を留去し得られた残渣をジエチルエーテル 2 mL に溶解し、窒素雰囲気下、0℃で 1.20M メチルリチウム - ジエチルエーテル溶液 40 μL を加え、0℃で 45 分攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。その後 0℃で 1.20M メチルリチウム - ジエチルエーテル溶液 40 μL を追加し、室温で 40 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し (7R, 9S) - 7 - [(3S*, 4R*) - 3 - アセチル - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 9 - *tert*-ブチルジメチルシラニルオキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ -

5H-シクロヘプタ [b] ピリジン 5 mg を得た。得られた化合物を実施例 9 ~ 10-2 と同様な方法で反応を行い、表題化合物 2. 2 mg を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1. 50-1. 83 (7H, m),
5 1. 82 (3H, s), 2. 05-2. 26 (4H, m), 2. 32 (3H, s)
, 2. 48-2. 74 (2H, m), 2. 79-3. 32 (4H, m), 4.
90-5. 00 (1H, m), 5. 20-5. 55 (1H, brd), 7. 05
-7. 31 (5H, m), 7. 41-7. 50 (1H, m), 8. 34-8. 4
1 (1H, m)

10 ESI-MS Found : m/z 393. 1 [M+H]⁺

製造例 3 2

(3RS, 4SR) - 4-フェニル-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステ
ル・1塩酸塩

製造例 3 1-1 で用いた o-トリルマグネシウムブロミドの代わりにフェニル
15 マグネシウムブロミドを用いる他は製造例 3 1-1 と同様な方法により反応を行
い得られた生成物を製造例 8-1 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 2
10. 9 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2. 02-2. 07 (1H, m),
2. 35-2. 49 (1H, m), 2. 95-3. 16 (3H, m), 3. 3
20 9-3. 48 (4H, m), 3. 65-3. 77 (2H, m), 7. 22-7.
34 (5H, m)

ESI-MS Found : m/z 220. 3 [M+H]⁺

実施例 4 6 ~ 4 7

(7R, 9S) - 7- [(3R*, 4S*) - 3-ヒドロキシメチル-4-フェ
25 ニル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-
シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オールおよび (7R, 9S) - 7- [(3S
, 4R) - 3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメ
チル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-
9-オールの製造

1) (7R, 9S) - 7 - [(3RS, 4SR) - 3 - メトキシカルボニル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 9 - tert - ブチルジメチルシラニルオキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン

5 実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) - 4 - o - トリル - ピペリジン - 3 - オールの代わりに製造例 32 で得た化合物を用い、テトラブチルアンモニウムフロリド処理および L - 酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 120mg を無色アモルファスとして得た。

ESI - MS Found : m/z 509.4 [M+H] +

10 2) (7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4S*) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、および (7R, 9S) - 7 - [(3S*, 4R*) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール

15 実施例 41 ~ 42 で用いた (7R, 9S) - 7 - [(3RS, 4SR) - 3 - メトキシカルボニル - 4 - o - トリル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 9 - tert - ブチルジメチルシラニルオキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジンの代わりに上記 1 で得た化合物を用い実施例 41 ~ 42 と同様な方法により反応を行い、表題化合物をジアステレオマー混合物として 40.4mg 得た。このジアステレオマー混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、2cm x 25cm ; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン / イソプロピルアルコール = 17 / 3 ; 流速 15mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間 16.3 分) から (7R, 9S) - 7 - [(3S*, 4R*) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール 14.9mg を無色アモルファスとして、後画分 (保持時間 22.6 分) より同 (3R*, 4S*) 体 14.8mg を無色アモルファスとして得た。
(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R*, 4S* 体と、他方を 3S*,

4 R*体とした。)

上記両化合物をおのおのメタノールに溶解し、等モルのL-酒石酸を加え溶媒を留去することにより、(7R, 9S) - 7 - [(3S*, 4R*) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1L-酒石酸塩 17.4 mg および (7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4S*) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1L-酒石酸塩 18.0 mg をそれぞれ白色固体として得た。

10 実施例 46 の化合物 (3S*, 4R*) 体

1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.35 (1H, q, J = 12.8 Hz), 1.60 (1H, t, J = 12.5 Hz), 1.98 - 2.39 (5H, m), 2.68 - 3.24 (8H, m), 3.30 - 3.43 (2H, m), 3.69 - 3.83 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.06 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.21 - 7.36 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.5 Hz)

ESI-MS Found: m/z 367.1 [M+H]⁺

実施例 47 の化合物 (3R*, 4S*) 体

1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.35 (1H, q, J = 12.4 Hz), 1.56 - 1.65 (1H, m), 1.98 - 2.43 (5H, m), 2.67 - 3.24 (8H, m), 3.30 - 3.43 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.06 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.21 - 7.36 (6H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.2 Hz)

25 ESI-MS Found: m/z 367.1 [M+H]⁺

製造例 33

(3RS, 4SR) - 3 - フルオロメチル - 4 - オートリルピペリジンの製造

1) (3RS, 4SR) - (1 - メチル - 4 - オートリルピペリジン - 3 - イル) メタノール

窒素雰囲気下、製造例 31-1 で得た (3RS, 4SR) -1-メチル-4-
オトリルピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル 500mg のテトラヒド
ロフラン 20mL 溶液に 0℃ にて水素化リチウムアルミニウム 152mg を加え、
0℃ にて 30 分攪拌した。反応液に水 0.15mL、15% 水酸化ナトリウム水
5 溶液 0.15mL および水 0.46mL を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。
酢酸エチルで希釈したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をセライト濾去
した。濾液を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク
ロロホルム/メタノール=70/30) にて分離精製し表題化合物 470mg を
淡黄色油状物として得た。

10 2) (3RS, 4SR) -3-フルオロメチル-1-メチル-4-オトリルピ
ペリジン

製造例 15-2 で用いた (3R*, 4R*) -3-ヒドロキシ-4-オトリ
ルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに上記 1 で得
た化合物を用いるほかは製造例 15-2 と同様の方法により反応を行い、表題化
15 合物を得た。

3) (3RS, 4SR) -3-フルオロメチル-4-オトリルピペリジン

製造例 22-3 で用いた 1、1'-ジメチル-スピロ [2, 3-ジヒドロ-1
H-インドール-3, 4'-ピペリジン] の代わりに上記 2 で得た化合物を用い
る他は製造例 22-3 と同様な方法により反応を行い、得られた粗生成物を塩基
20 性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で分
離精製し、表題化合物を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.63-1.79 (2H, m),
2.05-2.14 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.70-2.77
(2H, m), 2.83 (1H, td, J=4.0, 11.7Hz), 3.15
25 -3.20 (1H, m), 3.36 (1H, dd, J=3.0, 12.3Hz),
3.95-4.23 (2H, m), 7.08-7.26 (4H, m)

ESI-MS Found : m/z 208.1 [M+H]⁺

実施例 48~49

(7R, 9S) -7- [(3R*, 4S*) -3-フルオロメチル-4-オト

リルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シ
 クロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および (7R, 9S)
 -7- [(3S*, 4R*)-3-フルオロメチル-4-オトリルピペリジン
 -1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b
 5] ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-
 オールの代わりに製造例 33 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わ
 ない他は実施例 15 と同様の方法により反応を行い、表題化合物をジアステレオ
 マー混合物として 25.5 mg 得た。このジアステレオマー混合物を光学活性カ
 10 ラム (ダイセル社製 CHRALPAK AD カラム、2 cm × 25 cm; 0.1
 % ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 95/5; 流速 20
 mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間: 12.5 分) から、(7R, 9S)
 -7- [(3S*, 4R*)-3-フルオロメチル-4-オトリルピペリ
 ジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ
 15 [b] ピリジン-9-オール 7.2 mg を無色アモルファスとして、後画分 (保
 持時間: 13.3 分) から、同 (3R*, 4S*) 体 10.4 mg を無色アモル
 ファスとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R*, 4S*
 体と、他方を 3S*, 4R* 体とした。)

上記両化合物各々に等モルの L-酒石酸、クロロホルムおよびメタノールを順
 20 次加え室温にて攪拌後、溶媒を減圧留去して (7R, 9S)-7- [(3S*,
 4R*)-3-フルオロメチル-4-オトリルピペリジン-1-イルメチル]
 -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オ
 ール・1L-酒石酸塩及および (7R, 9S)-7- [(3R*, 4S*)-3-
 フルオロメチル-4-オトリルピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8,
 25 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1L-酒
 石酸塩をそれぞれ白色固体として得た。帰属は遊離アミンを用いて行った。

実施例 48 の化合物 (3S*, 4R*) 体

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.62-1.86 (5H, m),
 2.02-2.31 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.57 (1H, d,

$J = 7.3 \text{ Hz}$), $2.64 - 2.71$ (2H, m), $2.85 - 2.92$ (1H, m), $3.00 - 3.02$ (1H, m), $3.14 - 3.18$ (1H, m), $3.95 - 4.22$ (2H, m), $4.93 - 4.96$ (1H, m), 5.41 (1H, brs), $7.06 - 7.25$ (5H, m), $7.42 - 7.44$ (1H, m), $8.33 - 8.35$ (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 383.3 [M+H]⁺

実施例49の化合物 (3R*, 4S*) 体

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : $1.62 - 1.86$ (5H, m), $2.04 - 2.29$ (5H, m), 2.31 (3H, s), $2.56 - 2.58$ (2H, m), $2.65 - 2.72$ (2H, m), $2.85 - 2.92$ (1H, m), $2.97 - 3.00$ (1H, m), $3.16 - 3.20$ (1H, m), $3.95 - 4.22$ (2H, m), $4.93 - 4.96$ (1H, m), 5.40 (1H, brs), $7.06 - 7.25$ (5H, m), $7.42 - 7.44$ (1H, m), $8.33 - 8.35$ (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 383.3 [M+H]⁺

製造例34

(3RS, 4SR) - 3-メチル-4-オトリルピペリジンの製造

1) (3RS, 4SR) - 1, 3-ジメチル-4-オトリルピペリジン

0℃にて製造例33-1で得た(3SR, 4RS) - (1-メチル-4-オトリルピペリジン-3-イル) - メタノール237 mgのクロロホルム5 mL溶液に、トリエチルアミン0.45 mLおよびメタンスルホンクロリド0.17 mLを加えた。0℃にて50分間攪拌し、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去することによりメタンスルホン酸1-メチル-4-オトリルピペリジン-3-イルメチルエステル321 mgを得た。

窒素雰囲気下、0℃にて上記化合物321 mgのテトラヒドロフラン5 mL溶液に、1.0 M水素化トリエチルホウ素リチウム-テトラヒドロフラン溶液5.4 mLを加え、室温にて一晩攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧

留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて分離精製し表題化合物166mgを無色油状物として得た。

2) (3RS, 4SR) - 3-メチル-4-オトリルピペリジンの製造

製造例22-3で用いた1、1'-ジメチルスピロ[2, 3-ジヒドロ-1
5 H-インドール-3, 4'-ピペリジン]の代わりに上記1で得た化合物を用いる他は製造例22-3と同様な方法により反応を行い、表題化合物132mgを得た。

1HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 0.57 (3H, d, J=6.6 Hz)、1.54 (3H, m)、1.82 (1H, m)、2.25 (3H, s)、
10 2.29 (1H, m)、2.53 (1H, m)、2.65 (1H, m)、3.02 (1H, m)、7.04 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 190.2 [M+H]⁺

実施例50～51

(7R, 9S) - 7-[(3R*, 4S*) - 3-メチル-4-オトリルピペ
15 リジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプ
タ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩および(7R, 9S) - 7-
[(3S*, 4R*) - 3-メチル-4-オトリルピペリジン-1-イルメチ
ル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-
9-オール・1L-酒石酸塩の製造

20 実施例15で用いた((3S*, 4S*) - 4-オトリル-ピペリジン-3-
オール)の代わりに製造例34で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行
わない他は実施例15と同様の方法により反応を行い、表題化合物のジアステレ
オマー混合物27.6mgを無色アモルファスとして得た。このジアステレオマ
ー混合物を光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、2
25 cm×25cm; 0.1%ジェチルアミン、ヘキサン／エタノール＝33／1）
で分離し、先行画分から(7R, 9S) - 7-[(3R*, 4S*) - 3-メチ
ル-4-オトリルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒ
ドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール8.1mgを無色アモル
ファスとして、後画分より同(3S*, 4R*)体8.4mgを無色アモルファ

スとして得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を3R*, 4S*体と、他方を3S*, 4R*体とした。)

上記両化合物をメタノールに溶解し、等モルのL-酒石酸を加え溶媒を留去し、(3R*, 4S*)体11.9mgおよび(3S*, 4R*)体10.9mgをそれぞれ白色固体として得た。

実施例50の化合物 (3R*, 4S*)体

保持時間17.4分(光学活性カラム;ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、0.46cm×25cm;0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=50/1;流速 1mL/min)

10 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.78 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.35 (1H, q, J=12.5 Hz), 1.60 (1H, t, J=12.5 Hz), 1.94–2.15 (3H, m), 2.25 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.76–2.89 (4H, m), 3.08–3.16 (3H, m), 3.40 (1H, t, J=12.8 Hz), 3.63–3.72 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.06 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.08–7.27 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.26 (1H, d, J=4.4 Hz)

APCI-MS Found: m/z 365.2 [M+H]⁺

実施例51の化合物 (3S*, 4R*)体

20 保持時間18.8分(光学活性カラム;ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、0.46cm×25cm;0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=50/1;流速 1mL/min)

25 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.78 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.34 (1H, q, J=12.0 Hz), 1.60 (1H, t, J=12.8 Hz), 1.92–2.14 (3H, m), 2.25–2.36 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.76–2.87 (4H, m), 3.06–3.15 (3H, m), 3.39 (1H, t, J=13.2 Hz), 3.64–3.70 (2H, m), 4.42 (2H, s), 5.05 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.07–7.26 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=6.6 Hz)

z), 8.25 (1H, dd, J=1.0, 4.4 Hz)

APCI-MS Found: m/z 365.2 [M+H] +

製造例 35

(3RS, 4SR) - 4-フェニル-3-メチルピペリジンの製造

- 5 1) (3RS, 4SR) - (1-メチル-4-フェニルピペリジン-3-イル) メタノール

製造例 32 でクロロギ酸 1-クロロエチル処理以降の操作を行わないことにより得られる (3SR, 4RS) - 1-メチル-4-フェニルピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルを用いて製造例 33-1 と同様な方法により反応を行い、

- 10 表題化合物 136.7 mg を無色油状物として得た。

- 2) (3RS, 4SR) - 3-メチル-4-フェニルピペリジン・1 塩酸塩

製造例 34-1 で用いた (3RS, 4SR) - (1-メチル-4-オトリルピペリジン-3-イル) - メタノールの代わりに上記 1 で得た化合物を用いる他は製造例 34-1 と同様な方法により反応を行い得られた生成物を製造例 8-1

- 15 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 76.4 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.75 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.97-2.02 (1H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.61-2.79 (1H, m), 2.95-2.97 (1H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 7.19-7.45 (5H, m)

- 20 ESI-MS Found: m/z 176.3 [M+H] +

実施例 52~53

(7R, 9S) - 7-[(3R*, 4S*) - 3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩および (7R, 9S) - 7-[(3S*, 4R*) - 3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) - 4-オトリルピペリジン-3-オールの代わりに製造例 34 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わ

ない他は実施例 15 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のジアステレオマー混合物 46.4 mg を無色アモルファスとして得た。このジアステレオマー混合物を光学活性カラム（ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、2 cm × 25 cm ; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 19/1）で分離し、先行画分から (7R, 9S) - 7 - [(3S*, 4R*) - 3 - メチル - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール 20.3 mg を無色アモルファスとして、後画分より同 (3R*, 4S*) 体 21.0 mg を無色アモルファスとして得た。（両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R*, 4S* 体と、他方を 3S*, 4R* 体とした。）

上記両化合物をメタノールに溶解し、等モルの L - 酒石酸を加え溶媒を留去し、(3S*, 4R*) 体 28.8 mg 及び (3R*, 4S*) 体 30.0 mg をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 52 の化合物 (3S*, 4R*) 体

15 保持時間 12.0 分（光学活性カラム；ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、0.46 cm × 25 cm ; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 19/1 ; 流速 1 mL/min）

1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 0.76 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 - 1.36 (1H, m), 1.55 - 1.63 (1H, m), 1.94 - 2.44 (6H, m), 2.73 - 2.84 (3H, m), 3.00 - 3.14 (3H, m), 3.31 - 3.42 (1H, m), 3.62 - 3.72 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.06 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.20 - 7.35 (6H, m), 7.60 - 7.63 (1H, m), 8.25 - 8.27 (1H, m)

25 ESI-MS Found : m/z 351.1 [M+H]⁺

実施例 53 の化合物 (3R*, 4S*) 体

保持時間 15.1 分（光学活性カラム；ダイセル社製 CHIRALCEL OD カラム、0.46 cm × 25 cm ; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 19/1 ; 流速 1 mL/min）

1 HNMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 0.75 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.28–1.38 (1H, m), 1.55–1.63 (1H, m),
1.94–2.47 (6H, m), 2.72–2.88 (3H, m), 3.00–3.16 (3H, m), 3.31–3.42 (1H, m), 3.60–3.
5 7.9 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.06 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.19–7.35 (6H, m), 7.60–7.65 (1H, m), 8.
25–8.27 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.1 [M+H]⁺

製造例 36

10 (3RS, 4SR)–3–メトキシメチル–4–オトリル–ピペリジンの製造

1) (3RS, 4SR)–(1–ベンジル–4–オトリル–ピペリジン–3イル)–メタノール

製造例 31 で得た (3RS, 4SR)–4–オトリル–ピペリジン–3–カルボン酸メチルエステル 453 mg の N, N–ジメチルホルムアミド 7 mL 溶液
15 に炭酸カリウム 540 mg、ベンジルブロミド 0.25 mL を加え 70°C で 1.
5 時間攪拌した後、室温に戻し反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルを用いて抽出した。エーテル層は飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）にて分離精製し (3RS, 4SR)–1–ベン
20 ジル–4–オトリル–ピペリジン–3–カルボン酸メチルエステル 463 mg を得た。得られた化合物を用い、製造例 33–1 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 360 mg を得た。

2) (3RS, 4SR)–3–メトキシメチル–4–オトリル–ピペリジン

製造例 14–2 で用いた (3RS, 4RS)–3–ヒドロキシ–4–オトリル–ピペリジン–1–カルボン酸ベンジルエステルの代わりに上記 1 で得た化合物を用いるほかは製造例 14–2 と同様の方法により反応を行い、(3RS, 4SR)–1–ベンジル–3–メトキシメチル–4–オトリル–ピペリジン 43
25 mg を得た。得られた化合物をメタノール 3 mL に溶解し 10%パラジウム–炭素触媒 (AD) 20 mg を加え、水素雰囲気下、室温常圧で 15 時間攪拌した。

反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を減圧留去し表題化合物 28mg を得た。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.69–1.83 (2H, m),
2.00–2.21 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.58–3.02
5 (4H, m), 3.02–3.28 (5H, m), 3.33–3.50 (1H,
m), 7.02–7.32 (4H, m)

ESI-MS Found : m/z 220.3 [M+H]⁺

実施例 54～55

(7R, 9S)–7–[(3R*, 4S*)–3–メトキシメチル–4–オート
10 リル–ピペリジン–1–イルメチル]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–
シクロヘプタ [b] ピリジン–9–オール・1L–酒石酸塩および (7R, 9S)
)–7–[(3S*, 4R*)–3–メトキシメチル–4–オートリル–ピペリ
ジン–1–イルメチル]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ
[b] ピリジン–9–オール・1L–酒石酸塩の製造

15 実施例 15 で用いた ((3S*, 4S*)–4–オートリル–ピペリジン–3–
オール) の代わりに製造例 36 で得た化合物を用い、L–酒石酸塩化の工程を行
わない他は実施例 15 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のジアステレ
オマー混合物 27.6mg を無色アモルファスとして得た。

このジアステレオマー混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALP
20 AK AD カラム、2cm×25cm、2本連結; 0.1% ジエチルアミン、ヘ
キサン/イソプロピルアルコール=29/1; 流速 20mL/min) で分離
し、先行画分 (保持時間: 32.0分) から (7R, 9S)–7–[(3R*,
4S*)–3–メトキシメチル–4–オートリル–ピペリジン–1–イルメチル
]–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–シクロヘプタ [b] ピリジン–9–
25 オール 11mg を、後画分 (保持時間: 34.4分) から、同 (3S*, 4R*)
) 体 13mg を得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 3R*, 4S
体と、他方を 3S, 4R*体とした。)

上記両化合物をメタノールに溶解し、等モルの L–酒石酸を加え溶媒を留去し、
各々の酒石酸塩をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 5 4 の化合物 (3 R*, 4 S*) 体

1 H NMR (200 MHz, CD3OD) δ : 1.22–1.43 (1H, m),
1.50–1.69 (1H, m), 1.88–2.35 (4H, m), 2.36
(3H, s), 2.42–2.66 (1H, m), 2.70–2.96 (2H,
5 m), 2.96–3.48 (11H, m), 3.62–3.82 (2H, m),
4.43 (2H, s), 5.00–5.11 (1H, m), 7.03–7.31
(5H, m), 7.57–7.67 (1H, m), 8.21–8.30 (1H,
m)

E S I – M S F o u n d : m / z 395.4 [M+H] +

10 実施例 5 5 の化合物 (3 S*, 4 R*) 体

1 H NMR (200 MHz, CD3OD) δ : 1.21–1.43 (1H, m),
1.50–1.69 (1H, m), 1.87–2.33 (4H, m), 2.34
(3H, s), 2.40–2.62 (1H, m), 2.69–2.96 (2H,
m), 2.96–3.48 (11H, m), 3.60–3.83 (2H, m),
15 4.42 (2H, s), 5.01–5.11 (1H, m), 7.03–7.31
(5H, m), 7.58–7.67 (1H, m), 8.21–8.30 (1H,
m)

E S I – M S F o u n d : m / z 395.4 [M+H] +

製造例 3 7

20 (3 S*, 4 S*) – 3 – アミノメチル – 1 – ベンジル – 4 – オートリル – ピペ
リジンの製造

1) (3 R*, 4 S*) – (1 – ベンジル – 4 – オートリル – ピペリジン – 3 イ
ル) – メタノール

製造例 3 6 – 1 で用いた (3 R S, 4 S R) – 4 – オートリル – ピペリジン –
25 3 – カルボン酸メチルエステルの代わりに製造例 3 1 で得た (3 R*, 4 S*)
– 4 – オートリル – ピペリジン – 3 – カルボン酸メチルエステルを用いる他は製
造例 3 6 – 1 と同様な反応を行い、表題化合物を得た。

2) (3 R*, 4 S*) – 3 – アジド – 1 – ベンジル – 4 – オートリル – ピペ
ジン

上記1で得た化合物0.36gのクロロホルム7mL溶液にトリエチルアミン
340 μ Lおよびメタンスルホニルクロリド142 μ Lを加え、室温で1時間攪
拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、
クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒
5 を減圧留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド5mLに溶解し、
アジ化ナトリウム198mgを加え80℃で2時間攪拌した。反応液に1M水酸
化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカ
10 ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製
し表題化合物393mgを得た。

3) (3S*, 4S*) - 3-アミノメチル-1-ベンジル-4-オトリル-
ピペリジン

上記2で得た化合物393mgのテトラヒドロフラン8mL溶液に、水0.8
mLおよびトリフェニルホスフィン322mgを加え2時間還流した。溶媒を減
15 圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1%アンモニア水、
クロロホルム／メタノール＝10／1）にて分離精製し表題化合物353mgを
得た。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl₃) δ : 1.65-2.12 (5H, m),
2.20-2.37 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.42-2.60
20 (2H, m), 2.91-3.04 (1H, m), 3.21-3.32 (1H,
m), 3.50-3.72 (2H, m), 7.00-7.41 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 295.3 [M+H]⁺

製造例38

(3R*, 4S*) - 3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-4-オトリ
25 ル-ピペリジンの製造

1) (3R*, 4S*) - 1-ベンジル-3-(メタンスルホニルアミノ-メチ
ル)-4-オトリル-ピペリジン

製造例37で得た化合物183mgのクロロホルム3mL溶液にトリエチルア
ミン217 μ Lおよびメタンスルホニルクロリド72 μ Lを加え、室温で40分

攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）にて分離精製し表題化合物194mgを得た。

- 5 2) (3R*, 4S*)-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-4-オトリル-ピペリジン

上記1で得た化合物194mgをメタノール7mLに溶解し10%パラジウム-炭素触媒(AD)70mgを加え、水素雰囲気下、室温常圧で15時間攪拌した。触媒を濾去した後、溶媒を減圧留去し表題化合物175mgを得た。

- 10 ¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.49-1.83 (2H, m), 1.99-2.21 (1H, m), 2.32 (3H, m), 2.42-2.94 (5H, m), 2.74 (3H, s), 3.10-3.23 (1H, m), 3.41-3.54 (1H, m), 7.07-7.31 (4H, m)
ESI-MS Found: m/z 283.3 [M+H]⁺

15 実施例56

(7R, 9S)-7-[(3R*, 4S*)-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-4-オトリル-ピペリジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

- 20 実施例15で用いた(3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オールの代わりに製造例38で得た化合物を用いる他は実施例15と同様の方法により反応を行い、表題化合物68mgを白色固体として得た。

- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.50-1.84 (6H, m), 2.02-2.28 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.48-2.94 (10H, m), 2.99 (1H, bd, J=11.4Hz), 3.22-3.28 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=2.2, 10.6Hz), 7.07-7.28 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=7.7Hz), 8.34 (1H, d, J=4.8Hz)
ESI-MS Found: m/z 458.3 [M+H]⁺
- 25

実施例 5 7

(7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - (メタンスルホニル-メチル-アミノ-メチル) - 4 - o-トリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L

5 L-酒石酸塩の製造

1) (7 R, 9 S) - 9-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-7- [(3 R*, 4 S*) - 3 - (メタンスルホニル-メチル-アミノ-メチル) - 4 - o-トリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン

10 窒素雰囲気下、実施例 5 6 でテトラブチルアンモニウムフロリド処理を行わないことにより得られた化合物 130 mg のテトラヒドロフラン 6 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウム (油性) 18 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、ヨードメタン 16 μ L を加え室温で 1 時間攪拌した。その後ヨードメタン 13 μ L を追加し室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え

15 酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて分離精製し表題化合物 80 mg を得た。

2) (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - (メタンスルホニル-メチル-アミノ-メチル) - 4 - o-トリル-ピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-L-酒石酸塩

上記 1 で得た化合物を用い光学分割を行わない他は実施例 9 ~ 10-2 と同様の方法で反応を行い、得られた化合物にエタノール及び等モルの L-酒石酸を加えて溶解した後溶媒を減圧留去することにより表題化合物 13 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.25-1.70 (2H, m), 1.87-2.22 (3H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.51-3.03 (6H, m), 2.70 (6H, s), 3.

0.3-3.21 (4H, m), 3.21-3.44 (1H, m), 3.67-3.91 (2H, m), 4.41-4.50 (2H, m), 5.01-5.11 (1H, m), 7.04-7.42 (5H, m), 7.57-7.67 (1H, m), 8.20-8.30 (1H, m)

5 ESI-MS Found: m/z 472.2 [M+H]⁺

製造例 39

(3R*, 4S*) - (4-ortho-triptyrin-3-ylmethyl) carbamic acid methyl ester の製造

10 1) (3S*, 4S*) - (1-benzyl-4-ortho-triptyrin-3-ylmethyl) carbamic acid methyl ester

製造例 37 で得た (3S*, 4S*) - 3-amino-methyl-1-benzyl-4-ortho-triptyrin 93 mg のクロロホルム 2 mL 溶液にトリエチルアミン 111 μ L およびクロロ炭酸メチル 37 μ L を加え、室温で 50 分攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層
15 を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し表題化合物 78 mg を得た。

2) (3R*, 4S*) - (4-ortho-triptyrin-3-ylmethyl) carbamic acid methyl ester

20 上記 1 で得た化合物 78 mg をメタノール 3 mL に溶解し 10% パラジウム-炭素触媒 (AD) 80 mg を加え、水素雰囲気下、室温常圧で 27 時間攪拌した。反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を留去し表題化合物 56 mg を得た。

1H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.79-2.00 (2H, m),
25 2.31 (3H, s), 2.30-2.54 (1H, m), 2.73-3.02 (4H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.38-3.63 (5H, m), 7.02-7.33 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 263.2 [M+H]⁺

実施例 58

(7R, 9S) - 7 - [(3S*, 4S*) - 3 - (メトキシカルボニルアミノ
-メチル) - 4 - o - トリルーピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9
- テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール・1L - 酒石
酸塩の製造

- 5 実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) - 4 - o - トリルーピペリジン - 3 -
オールの代わりに製造例 39 で得た化合物を用いる他は実施例 15 と同様の方法
により反応を行い、表題化合物 23 mg を白色固体として得た。

1H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.27 - 1.70 (2H, m),
1.88 - 2.45 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.51 - 3.05
10 (7H, m), 3.05 - 3.21 (3H, m), 3.26 - 3.46 (3H,
m), 3.57 (3H, s), 3.62 - 3.81 (2H, m), 4.46 (2
H, s), 5.01 - 5.10 (1H, m), 7.03 - 7.38 (5H, m),
7.58 - 7.67 (1H, m), 8.22 - 8.31 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 438.4 [M+H]⁺

15 製造例 40

(3R*, 4S*) - 3 - (ジメチルスルファモイルアミノ - メチル) - 4 - o
- トリルーピペリジンの製造

1) (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルー 3 - (ジメチルスルファモイルアミノ
- メチル) - 4 - o - トリルーピペリジン

- 20 製造例 37 で得た (3S*, 4S*) - 3 - アミノメチルー 1 - ベンジルー 4
- o - トリルーピペリジン 41 mg のクロロホルム 1 mL 溶液にトリエチルアミ
ン 39 μ L および塩化ジメチルスルファモイル 18 μ L を加え、室温で 2.5 時
間攪拌した。反応液にトリエチルアミン 39 μ L および塩化ジメチルスルファモ
イル 18 μ L を追加し、室温で 1 時間攪拌した。さらに反応液にトリエチルアミ
25 ン 39 μ L および塩化ジメチルスルファモイル 18 μ L を追加し、室温で 1 時間
攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢
酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減
圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノー
ル = 10/1) にて分離精製し表題化合物 27 mg を得た。

2) (3 R*, 4 S*) - 3 - (ジメチルスルファモイルアミノメチル) - 4 -
 - オートリルーピペリジンの製造

上記1で得た化合物 27 mg をメタノール 3 mL に溶解し 10%パラジウム-
 炭素触媒 (AD) 30 mg を加え、水素雰囲気下、室温常圧で 25 時間攪拌した。

5 反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した後、溶媒を留去し表題化合物 23
 mg を得た。

1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.73-2.21 (2H, m),
 2.30 (3H, s), 2.61 (6H, s), 2.59-3.00 (6H, m),
 3.00-3.20 (1H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.
 10 98-4.12 (1H, m), 7.05-7.40 (4H, m)
 ESI-MS Found: m/z 312.1 [M+H]⁺

実施例 59

(7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - (ジメチルスルファモイルア
 ミノメチル) - 4 - オートリルーピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8,
 15 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール・1 L-酒
 石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3 S*, 4 S*) - 4 - オートリルーピペリジン-3-
 オールの代わりに製造例 40 で得た化合物を用いる他は実施例 15 と同様の方法
 により反応を行い、表題化合物 13 mg を白色固体として得た。

20 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.28-1.68 (2H, m),
 1.91-2.18 (3H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 2.35
 (3H, s), 2.61 (6H, s), 2.63-2.97 (7H, m), 3.
 02-3.19 (3H, m), 3.34-3.45 (1H, m), 3.64-3.
 96 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.03-5.12 (1H, m),
 25 7.09-7.36 (5H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 8.25
 -8.31 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 487.3 [M+H]⁺

製造例 41

(±) - 5 - エキゾ - オートリルー 2 - アザービシクロ [2.2.1] - ヘプタ

ンの製造

1) 2-アザービシクロ〔2. 2. 1〕-5-ヘプテン-2-カルボン酸ベンジルエステル

2-アザービシクロ〔2. 2. 1〕-5-ヘプテン-3-オン 606 mg のジ
5 エチルエーテル-テトラヒドロフラン (4 : 1) 25 mL の混合懸濁液を、水素
化アルミニウムリチウム 1.06 g のジエチルエーテル 50 mL 溶液に氷冷下加
えた。この反応液を 5.5 時間加熱還流した。室温に冷却した後、水 1.0 mL、
3 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 mL、水 3.0 mL により反応を終結し、こ
10 の懸濁液にクロロギ酸ベンジルエステル 0.95 mL を加え室温にて 1 時間攪拌
した。反応混合物をセライト濾過し、濾液に酢酸エチルおよび水を加えて分離し、
有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去
後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15
/ 1 ~ 6 / 1) で精製し表題化合物 1.25 g を油状物として得た。

2) (±)-5-エキソ-オトリル-2-アザービシクロ〔2. 2. 1〕-ヘ
15 プタン

上記 1 で得た化合物 570 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 8.0 mL 溶
液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 287 mg、2-ヨードトル
エン 0.95 mL、ピペリジン 0.86 mL、およびギ酸 0.28 mL を加え混
合物を窒素雰囲気下、80℃にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチル
20 で抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
た。溶媒を減圧留去後、粗生成物 865 mg を得た。この粗生成物をアセトニト
リル 20 mL に溶解し、室温にてヨウ化ナトリウム 1.86 g、およびトリメチ
ルクロロシラン 1.58 mL を加え 10 分間攪拌した。1 N 塩酸を反応液に加え
酢酸エチルで 2 回洗浄した後、水層を 3 M 水酸化ナトリウムでアルカリ性としク
25 ロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾
燥した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノ
ール = 200 / 1) で精製し、表題化合物 111 mg を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 1.64 (1H, ddd, $J = 2.4, 4.8, 18.6$ Hz), 1.

6.8 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 1.88–2.01 (1H, br s),
 2.02–2.11 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.59 (1H, s),
 2.79 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 3.00–3.08 (2H, m),
 3.57 (1H, s), 7.09–7.25 (4H, m)

5 ESI-MS Found: m/z 188.1 [M+H]⁺

実施例 60～61

(7R, 9S) – 7 – { (5R*) – エキゾ – 5 – オートリル – 2 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ – 2 – イルメチル } – 6, 7, 8, 9 – テトラヒドロ – 5H – シクロヘプタ [b] ピリジン – 9 – オール · 1L – 酒石酸塩および (7R, 9S) – 7 – { (5S*) – エキゾ – 5 – オートリル – 2 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ – 2 – イルメチル } – 6, 7, 8, 9 – テトラヒドロ – 5H – シクロヘプタ [b] ピリジン – 9 – オール · 1L – 酒石酸塩の製造

実施例 15 で用いた (3S*, 4S*) – 4 – オートリル – ピペリジン – 3 – オールの代わりに製造例 41 で得た化合物を用い、L – 酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 15 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のジアステレオマー混合物 100m を無色アモルファスとして得た。

このジアステレオマー混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2cm × 25cm、2本連結; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 9/1; 流速 20mL/min) で分離し、先行画分 (保持時間 14.6 分) から (7R, 9S) – 7 – { (5S*) – エキゾ – 5 – オートリル – 2 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ – 2 – イルメチル } – 6, 7, 8, 9 – テトラヒドロ – 5H – シクロヘプタ [b] ピリジン – 9 – オール 51.5mg を、後画分 (保持時間 16.2 分) から、同 (5R*) 体 45.0mg をそれぞれ白色固体として得た (両者は未同定であるため、便宜上、一方を 5R* 体、他方を 5S* 体とした。)。上記両化合物をメタノールに溶解し、等モルの L – 酒石酸を加え溶媒を減圧留去し、各々の酒石酸塩をそれぞれ白色固体として得た。

実施例 60 の化合物 (5S*) 体

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ : 1.24–1.40 (1H, m),

1. 53-1. 62 (1H, m), 1. 83-1. 91 (1H, m), 2. 04-2. 12 (3H, m), 2. 23-2. 37 (1H, m), 2. 33 (3H, s), 2. 55-2. 90 (4H, m), 3. 10-3. 43 (6H, m), 4. 19-4. 23 (1H, br s), 4. 40 (2H, s), 5. 05 (1H, d, J=6. 6 Hz), 7. 10-7. 29 (5H, m), 7. 61 (1H, d, J=7. 0 Hz), 8. 27 (1H, d, J=4. 3 Hz)

ESI-MS Found: m/z 363. 4 [M+H] +

実施例61の化合物 (5R*) 体

1HNMR (300MHz, CD3OD) δ : 1. 24-1. 40 (1H, m), 1. 53-1. 62 (1H, m), 1. 83-1. 93 (1H, m), 2. 09-2. 30 (4H, m), 2. 33 (3H, s), 2. 55-2. 90 (4H, m), 3. 03-3. 48 (6H, m), 4. 19-4. 23 (1H, br s), 4. 40 (2H, s), 5. 05 (1H, d, J=6. 5 Hz), 7. 10-7. 29 (5H, m), 7. 61 (1H, d, J=7. 3 Hz), 8. 27 (1H, d, J=4. 7 Hz)

ESI-MS Found: m/z 363. 4 [M+H] +

製造例42

(R)-2-メチルー1-(2-メチルフェニル) ピペラジンの製造

1) (R)-1-tert-ブトキシカルボニルー3-メチルピペラジン

窒素雰囲気下、(R)-2-メチルピペラジン 50. 0 gのクロロホルム500 mL溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル115 mLを1時間で滴下した。反応溶液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて分離精製し表題化合物63. 5 g無色油状物として得た。

2) (R)-2-メチルー1-(2-メチルフェニル) ピペラジン

窒素雰囲気下、上記1で得た化合物1. 50 gのキシレン9 mL溶液に酢酸パラジウム15 mg、tert-ブチルホスフィン0. 061 mL、2-ブロモトルエン1. 08 mLおよびtert-ブトキシナトリウムを加え120℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、クロロホルムで希釈し水で洗浄後、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）にて分離し粗（R）-1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-4-（2-メチルフェニル）ピペラジンを得た。上記化合物のクロロホルム1 mL溶液にトリフルオロ酢酸1 mLを加え室温にて30分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去した後、1 N塩酸1.5 mLを加えエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることによりアルカリ性としクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて分離精製し表題化合物206 mgを褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.60–2.69 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.97–3.00 (2H, m), 3.03–3.10 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.09–7.19 (3H, m)

15 実施例62

(7R, 9S)-7-[(R)-3-メチル-4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オール・1L-酒石酸塩の製造

実施例15で用いた(3S*, 4S*)-4-オトリル-ピペリジン-3-オール₂₀の代わりに製造例42で得た化合物を用いる他は実施例15と同様の方法により反応を行い、表題化合物33 mを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.88 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.36 (1H, m), 1.59 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.72–2.88 (3H, m), 2.98–3.16 (5H, m), 3.38 (1H, m), 3.42–3.57 (3H, m), 4.23 (2H, s), 5.04 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=1.8, 7.0$ Hz), 7.15–7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=4.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 366.4 $[M+H]^+$

製造例 43

(6RS, 8SR) - トルエン - 4 - スルホン酸 - 8 - (tert-ブチルジメチルシリニルオキシ) - 2 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン -

5 6 - イルメチルエステルの製造

1) 3 - (ブロモメチル) - 2, 6 - ジクロロピリジン

2, 6 - ジクロロニコチン酸 6.16 g、カルボニルジイミダゾール 6.25 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム 3.64 g を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) にて分離精製し表題化合物 3.68 g を白色固体として得た。

2) 3 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸エチルエステル

1. 0Mリチウムヘキサメチルジシラジド - テトラヒドロフラン溶液 38.0 mL のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液を -78°C に冷却し、その溶液に酢酸エチル 3.71 mL を加え、30分攪拌した。さらにその反応液に上記1で得た化合物 4.58 g のテトラヒドロフラン 8 mL 溶液を加え、 -78°C で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) にて分離精製し表題化合物 2.82 g を黄色油状物として得た。

3) 2 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イルメチル) - ペント - 4 - エン酸エチルエステル

1. 0Mリチウムヘキサメチルジシラジド - テトラヒドロフラン溶液 13.7 mL のテトラヒドロフラン 70 mL 溶液を -78°C に冷却し、その溶液に上記2で得た化合物 2.82 g のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を加え、30分攪拌した。さらにその反応液にアシルブロマイド 1.18 mL を加え、4時間かけて -5°C まで徐々に昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) にて分離精製し表題化合物 1.87 g を黄色油状物として得た。

4) 2-クロロ-8-メチレン-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

上記3で得た化合物 1.87 g、テトラブチルアンモニウムクロリド 1.80 g、トリフェニルホスフィン 511 mg、酢酸カリウム 1.91 g、酢酸パラジウム 146 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 50 mL 溶液を 130°C で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1）にて分離精製し表題化合物 345 mg を黄色油状物として得た。

5) 2-クロロ-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル

上記4で得た化合物 345 mg のメタノール 50 mL 溶液を -50°C に冷却し、その溶液にオゾンガスを 30 分攪拌しながら吹き込んだ。反応液にジメチルスルフィド 2 mL 加え、室温まで昇温した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1）にて分離精製し表題化合物 251 mg を白色固体として得た。

6) (6RS, 8SR)-8-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチル

製造例 6-1 で用いた 7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルの代わりに上記5で得た化合物を用いる他は製造例 6-1 と同様な方法により反応を行い、(6RS, 8SR)-2-クロロ-8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルを得た。この化合物を用いて、製造例 6-2 と同様な方法で反応を行い、表題化合物 34 mg を白色固体として得た。

7) (6RS, 8SR)-8-[(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル] メタノール

製造例 6-3 で用いた (7RS, 9SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-カルボン酸エチルの代わりに上記6で得た化合物を用いる他は製

造例 6-3 と同様な方法で反応を行い、表題化合物 53 mg を無色油状物として得た。

8) (6RS, 8SR) - トルエン-4-スルホン酸-8- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル

製造例 6-4 で用いた (7RS, 9SR) - 9- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b]ピリジン-7-メタン-1-オール の代わりに上記 7 で得た化合物を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例 6-4 と同様な方法で反応を行い、表題化合物 73 mg を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.02 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.59 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.47 (1H, s), 2.59 (1H, m), 2.86 (1H, m), 4.07 (2H, m), 4.78 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (3H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz)

ESI-MS Found : m/z 482 [M] +

実施例 63

(6R*, 8S*) - 2-クロロ-6- (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オールの製法

実施例 14 で用いた (6R, 8S) - トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステルの代わりに製造例 43 で得た化合物を用い、L-酒石酸塩化の工程を行わない他は実施例 14 と同様な方法により反応を行い、表題化合物のラセミ体混合物 13 mg を淡黄色油状物として得た。この混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム、2 cm × 25 cm ; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロパノール = 9/1 ; 流速 20 mL/min) にて光学分割し、先行画分 (保持時間 10.8 分) から (6R*, 8S*) - 2-クロロ-6- (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-

テトラヒドロキノリン-8-オール 7.0 mg を淡黄色油状物として得た。(絶対配置は未同定であるため、便宜上、6R*, 8S* 体とした。)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.77 (6H, m), 2.11 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.42 (4H, s), 2.72 (1H, m), 3.03 (3H, m), 4.80 (1H, m), 7.17 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz)

ESI-MS Found: m/z 371 [M+H]⁺

製造例 44

(6R*, 8S*)-トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステルの製造

1) 2, 5-ジクロロニコチン酸メチルエステル

氷冷下、5%次亜塩素酸ナトリウム溶液 170 mL に 50%水酸化ナトリウム溶液 32 mL、2-ヒドロキシニコチン酸 13.9 g を加え、室温まで昇温しながら 21 時間攪拌した後、反応液に亜硫酸ナトリウム 1.40 g の水 5 mL 溶液及び濃塩酸 50 mL を加えて反応を停止した。析出した固体を濾取し、水及び少量のアセトンを用いて洗浄した後、65℃に加熱しながら減圧下一晩乾燥した。得られた白色固体に塩化チオニル 100 mL、N, N-ジメチルホルムアミド 6.8 mL を加えて溶解し、3 時間加熱還流させた後、反応液を室温まで冷却した。減圧下塩化チオニルを留去し、得られた残渣にメタノール 80 mL を加えた後、再び減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチルは飽和食塩水を用いて洗浄、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)にて分離精製し表題化合物 9.3 g を淡褐色固体として得た。

2) (6S*, 8R*)-[8-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノール及び(6R*, 8S*)-[8-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノール

製造例 10-1 で用いた 2-クロロニコチノニトリルの代わりに上記 1 で得た化合物を用いること及び製造例 10-6 で用いたトリエチルクロロシランの代わりに *tert*-ブチルジメチルクロロシランを用いる他は製造例 10-1 ~ 10-7 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のラセミ体 119 mg を無色油状物として得た。このラセミ体混合物を光学活性カラム（ダイセル社製 CHIRALPAK AD-H カラム、2 cm × 25 cm；0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロパノール = 39/1；流速 20 mL/min）にて光学分割し、先行画分（保持時間 8.8 分）から (6*R**, 8*S**)-8-[(*tert*-ブチルジメチルシリニルオキシ)-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル] メタノール 60 mg を、後画分（保持時間 10.8 分）から同 (6*S**, 8*R**) 体 47.0 mg をそれぞれ無色油状物として得た。（両者は未同定であるため、便宜上、一方を 6*R**, 8*S** 体、他方を 6*S**, 8*R** 体とした。）

3) (6*R**, 8*S**)-トルエン-4-スルホン酸-8-(*tert*-ブチルジメチルシリニルオキシ)-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル

製造例 6-4 で用いた (7*R**S*, 9*S**R*)-9-(*tert*-ブチルジメチルシリニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5*H*-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-メタン-1-オール の代わりに上記 2 で得た (6*R**, 8*S**) 化合物を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例 6-4 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 82 mg を無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: -0.01 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.54-1.62 (1H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J = 11.0, 16.1 Hz), 2.55-2.68 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J = 4.4, 16.1 Hz), 3.98-4.11 (2H, m), 4.79 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.36-7.33 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.9 Hz)

ESI-MS Found: m/z 482.0 [M+H]⁺

実施例 6 4

(6R*, 8S*)-3-クロロ-6-(4-オートリルピペリジン-1-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1L-酒石酸

5 塩の製法

実施例 1 4 で用いた (6R, 8S)-トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル及びスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩の代わりに製造例 4 4 で得た (6R*, 8S*) 化合物及び製造例 5 で得た化合物を用い実施例 1 4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 18mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.72-1.84 (1H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.51-2.73 (2H, m), 3.01-3.20 (6H, m), 3.61-3.72 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.78-4.83 (1H, m), 7.05-7.27 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=2.3Hz), 8.40 (1H, d, J=2.3Hz)

ESI-MS Found: m/z 371.2 [M+H]⁺

製造例 4 5

20 (6R*, 8S*)-トルエン-4-スルホン酸-8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステルの製造

1) (6R*, 8S*)-[8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノール及び (6S*, 8R*)-[8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル]メタノール

製造例 10-1 で用いた 2-クロロニコチノニトリルの代わりに 2-メチルニコチン酸メチルエステルを用いる他は製造例 10-1~7 と同様の方法により反応を行い、表題化合物のラセミ体は無色油状物として得た。

ESI-MS Found: m/z 308.4 [M+H]⁺

このラセミ体混合物を光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム、2 cm×25 cm、2本連結；0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロパノール=40/1；流速 20 mL/min）にて光学分割し、先行
5 画分（保持時間20.8分）から（6R*, 8S*）- [8-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル] メタノール91 mgを、後画分（保持時間23.3分）から同
（6S*, 8R*）体88 mgをそれぞれ無色油状物として得た。（両者は未同定であるため、便宜上、一方を6R*, 8S*体、他方を6S*, 8R*体とし
10 た。）

2) （6R*, 8S*）-トルエン-4-スルホン酸-8-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル

製造例6-4で用いた（7RS, 9SR）-9-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]
15 ピリジン-7-メタン-1-オールの代わりに上記1で得た（6R*, 8S）化合物を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例6-4と同様な方法により反応を行い、表題化合物125 mgを無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: -0.05 (3H, s), 0.1
20 8 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.58 (1H, td, J=12.3, 3.2 Hz), 1.93 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.82 (1H, m), 4.02 (2H, dd, J=9.6, 5.2 Hz), 4.09 (2H, dd, J=9.6, 5.2 Hz), 4.78 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.24 (1H,
25 d, J=7.9 Hz), 7.35 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.81 (2H; d, J=8.3 Hz)

ESI-MS Found: m/z 462.2 [M+H]⁺

実施例65

（6R*, 8S*）-2-メチル-6-（4-オトリルピペリジン-1-イル

メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オールの製造

実施例 14 で用いた (6 R, 8 S) - トルエン-4-スルホン酸-8-トリエチルシラニルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル及びスピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]・1
5 塩酸塩の代わりに製造例 45 で得た化合物及び製造例 5 で得た化合物を用い実施例 14 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 24 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.75 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.50-2.76 (2H, m), 3.02-3.32 (6H, m), 3.73 (2H, m), 4.43 (2H, s), 4.80 (1H, m), 7.05-7.28 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.2 Hz)

ESI-MS Found : m/z 351.3 [M+H]⁺

製造例 46

15 トルエン-4-スルホン酸 (7 R) - 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-c] アゼピン-7-イルメチルエステル及びトルエン-4-スルホン酸 (7 S) - 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-c] アゼピン-7-イルメチルエステルの製造

20 1) 7-アジド-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチル

窒素雰囲気下、製造例 1-3 で得た化合物 26.1 g および炭酸セシウム 46.9 g のエタノール 480 mL 溶液に臭素 7.4 mL を滴下し室温にて 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水および炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水
25 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗 7-ブロモ-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルを黄色油状物として得た。窒素雰囲気下、上記化合物のジメチルスルホキシド 240 mL 溶液にアジ化ナトリウム 9.36 g を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水および炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝30／70）にて分離精製し表題化合物29.4gを橙色油状物として得た。

- 2) 9-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-c]
アゼピン-7-カルボン酸エチル

製造例1-5で用いた7-ヨードメチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸エチルの代わりに上記1で得た化合物を用いるほかは製造例1-5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

- 3) (7S)-7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-
ピリド[2, 3-c]アゼピン-9-オンおよび(7R)-7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2, 3-c]アゼピン-9-オン

- 窒素雰囲気下、上記2で得た化合物3.04gおよび水素化ホウ素ナトリウム1.23gのtert-ブチルアルコール52mL溶液に90℃にてメタノール13mLを滴下し、90℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え溶媒を減圧留去し、メタノールで希釈したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝90／10）にて分離精製し表題化合物のラセミ体1.42gを得た。

- ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.82-1.95 (1H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 4.80 (1H, brs), 7.32-7.36 (1H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 8.37 (1H, brs), 8.60-8.62 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 193.1 [M+H]⁺

得られたラセミ体1.42gは光学活性カラム（ダイセル社製CHRALCP AK ASカラム、2cm×25cm；0.1%ジエチルアミン、ヘキサン／エタノール＝6／4；流速 20mL/min）で光学分割し、先行画分（保持時

間：4.7分)から、(7S)-7-ヒドロキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-c]アゼピン-9-オン645mgを、後画分(保持時間：6.3分)から、同(7R)-体637mgを得た。(各化合物は後述の製造例48に記載した不斉合成によりその絶対配置を決定した。)

5 先行画分(7S)体

保持時間：6.1分(光学活性カラム、ダイセル社製CHRALCPAK ASカラム、0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=3/2; 流速 1mL/min)

後画分(7R)体

10 保持時間：9.1分(光学活性カラム、ダイセル社製CHRALCPAK ASカラム、0.46cm×25cm; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール=3/2; 流速 1mL/min)

4) トルエン-4-スルホン酸(7S)-9-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-c]アゼピン-7-イルメチルエステル

15 製造例6-4で用いた(7RS, 9SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-メタン-1-オールの代わりに上記3で得た(7S)-7-ヒドロキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-c]アゼピン-9-オンを用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例6-4
20 と同様な方法で反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

1HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.86-1.96 (1H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.71-2.77 (1H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 6.67 (1H, brs), 7.3
25 2-7.37 (3H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.77-7.80 (2H, m), 8.64-8.66 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 347.2 [M+H]⁺

製造例47

(7R)-7-ヒドロキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリ

ド [2, 3-c] アゼピン-9-オンの製造

1) (4R)-2, 2-ジメチル-4-ビニルオキサゾリジン-3-カルボン酸
tert-ブチルエステル

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-4-オ
キサゾリジンカルボン酸メチルエステルを用い文献 (*Synthesis*, 1994, 1463-
1466) 記載の方法に従って表題化合物 543 mg を無色油状物として得た。

2) 3-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

ナトリウムメトキシド 1.55 g のメタノール 18 mL 溶液に 3-ブロモ-
2-シアノピリジン 1.01 g を加え、窒素気流下、室温で 1.5 時間攪拌した
後 70°C で 2.5 時間攪拌した。この反応液を室温まで冷却し 2 N 塩酸 30 mL
を加えて室温で 4 時間攪拌した後反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナト
リウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 ~ 4/1) にて分離精製し表題化合物 1
35 mg を無色油状物として得た。

3) 3-[2-{(4S)-3-tert-ブトキシカルボニル-2, 2-ジメ
チルオキサゾリジン-4-イル}-エチル]-ピリジン-2-カルボン酸メチル
エステル

窒素雰囲気下、上記 1 で得た化合物 130 mg のテトラヒドロフラン 2.9 mL
溶液に氷冷下 0.5 M 9-ボラビシクロ [3, 3, 1] ノナン-テトラヒド
ロフラン溶液 2.3 mL を加えて同温で 15 分間攪拌した後室温に昇温して更に
1 時間攪拌した。この反応液に 3 M リン酸カリウム水溶液 0.39 mL、塩化
[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム 42 mg、
上記 2 で得た化合物 135 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 5.8 mL 溶液
を順次加え、窒素雰囲気下室温で 15 時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩
水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) にて分離精製
し表題化合物 173 mg を淡褐色油状物として得た。

4) (7R) - 7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-c] アゼピン-9-オン

上記3で得た化合物 16 mg に 10% 塩酸-メタノール溶液 1 mL を加え室温で 18 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル 0.22 mL に溶解し、トリエチルアミン 62 μ L を加え 80°C で 12 時間加熱攪拌した後室温まで放冷し、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 99/1 ~ 19/1) にて分離精製し表題化合物 7.4 mg を白色固体として得た。この化合物は HPLC (ダイセル社製 CHIRALPAK AS カラム、0.46 cm \times 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 3/2; 流速 1 mL/min) より 98.7% ee であった。

保持時間 9.1 分 (光学活性カラム、ダイセル社製 CHIRALPAK AS カラム、0.46 cm \times 25 cm; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 3/2; 流速 1 mL/min)

ESI-MS Found: m/z 192.9 [M+H]⁺
実施例 66

(7S) - 7- (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-c] アゼピンの製造

1) (7S) - 7- (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-c] アゼピン-9-オン

実施例 11 で用いたトルエン-4-スルホン酸- (7R*) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン-9, 2'- [1, 3]-ジオキソラン] - 7-イルメチルエステル及びスピロ [8-アザービシクロ [3.2.1] オクター-3, 1' (3' H) -イソベンゾフラン] ・塩酸塩の代わりに製造例 46 で得た化合物及び製造例 5 で得た化合物を用いることとフマル酸塩化を行わないことの他は実施例 11 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 181 mg を白色固体として得た。

2) (7S) - 7- (4-オトリルピペリジン-1-イルメチル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-c] アゼピン

窒素雰囲気下、上記1で得た化合物180mgのテトラヒドロフラン2mL溶液に1.0M水素化リチウムアルミニウム-テトラヒドロフラン溶液2mLを加え、室温で30分間攪拌した後、水76 μ L、4M水酸化ナトリウム水溶液76 μ L、水230 μ Lを加え反応を停止した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過した後、不溶物を酢酸エチルでよく洗浄した。濾液と洗液は合わせて減圧下溶媒を留去した後残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）にて分離精製し表題化合物73mgを淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.25–1.37 (1H, m), 1.68–1.90 (5H, m), 1.97–2.05 (1H, m), 2.21–2.30 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J=10.3, 12.5Hz), 2.65–2.75 (1H, m), 2.82 (1H, ddd, J=2.0, 6.8, 14.8Hz), 2.87–3.01 (2H, m), 3.05 (1H, tt, J=2.9, 10.3Hz), 3.09–3.16 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=13.9Hz), 4.22 (1H, d, J=13.9Hz), 7.00–7.20 (4H, m), 7.23–7.28 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=1.5, 7.9Hz), 8.29 (1H, dd, J=1.5, 5.1Hz)

ESI-MS Found: m/z 336.3 [M+H]⁺

20 製造例48

トルエン-4-スルホン酸-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イルメチルエステルの製造

1) 5, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-8-オン

25 製造例1-2で得た化合物1.0gのエタノール-水(2:1)45mL溶液に塩化ヒドロキシルアンモニウム0.94g及び酢酸ナトリウム1.1gを順次加え、110℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水に加えクロホルムで抽出した。クロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し粗生成物として6, 7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン オキシム

1. 1 g を得た。得られた化合物 1.0 g の塩化メチレン 20 mL 溶液にトリエチルアミン 5 mL 及び塩化メタンスルホニル 0.5 mL を順次加えた。反応液を 1 時間攪拌した後、水に加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー
5 (クロロホルム/メタノール=10/1) で残渣の高極性の副生成物を除いた。

得られた化合物のエタノール-水 (1:2) 90 mL 溶液に酢酸カリウム 5.0 g を加え、110℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、エタノールを減圧下留去し酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で分離精製し、表題化合物 4.30 mg を得た。
10

2) 7-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-8-オン

上記 1 の化合物 367 mg のテトラヒドロフラン 30 mL 溶液に-78℃にて 2.0 M リチウムジイソブチルアミド-テトラヒドロフラン溶液 4.5 mL 及び
15 パラホルムアルデヒド 300 mg を加え、室温まで徐々に昇温した。室温にて一晩攪拌した後、反応液を水に加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で分離精製し表題化合物 111 mg を得た。

20 3) トルエン-4-スルホン酸-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イルメチルエステル

製造例 6-4 で用いた (7RS, 9SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-メタン-1-オール の代わりに上記 2 で得た化合物を用いること
25 及び光学分割を行わないことの他は製造例 6-4 と同様な方法で反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.94-2.08 (1H, m), 2.35-2.50 (4H, m), 2.65-2.95 (3H, m), 4.10 (1H, dd, J=7.6, 10.0 Hz), 4.32 (1H, dd, J=5.

9, 9.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J=4.9, 7.5 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.6, 7.5 Hz), 7.76 (2H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.35 (1H, dd, J=1.7, 4.9 Hz), 8.92 (1H, brs)

5 ESI-MS Found: m/z 347.2 [M+H]⁺

実施例 67

(7RS)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5,6,7,9-テトラヒドロピリド[2,3-b]アゼピンの製造

1) (7RS)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5,6,7,9-テトラヒドロ-8H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8-オン

製造例 48 で得た化合物 19.7 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL 溶液に製造例 5 により得られた化合物 15 mg を加え、90℃にて一晩攪拌した。反応液を水に加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=4／1）で分離精製し表題化合物 1.2 mg と 7-メチレン-5,6,7,9-テトラヒドロ-8H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8-オン 16.6 mg を得た。得られた 7-メチレン-5,6,7,9-テトラヒドロ-8H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8-オン 16.6 mg は N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解し 4-オトリルピペリジン・1 塩酸塩 20 mg を加え、90℃にて 0.5 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=4／1）で分離精製し表題化合物 12.1 mg を得た。

2) (7RS)-7-(4-オトリルピペリジン-1-イルメチル)-5,6,7,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン

25 上記 1 の化合物 10.1 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液に水素化リチウムアルミニウムを過剰量加え、室温にて 22 時間攪拌した。反応液を水に加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=4／1）で分離精製し表題化合物 7.4 mg を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.58–1.87 (6H, m),
1.93–2.38 (9H, m), 2.62–3.14 (7H, m), 3.48
–3.58 (1H, m), 4.70–4.76 (1H, m), 6.63–6.7
0 (1H, m), 7.04–7.33 (5H, m), 7.92–7.96 (1H,
5 m)

ESI-MS Found: m/z 336.3 [M+H]⁺

製造例 49

トルエン-4-スルホン酸 (7R, 9S) -9-メタンスルホニルアミノ-6,
7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-7-イルメチ

10 ルエステルの製造

1) (7R, 9R) -7- (tert-ブチルジメチルシリニルオキシ) -5,
6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オール

製造例 7-9 で得た化合物 850 mg のクロロホルム 22 mL 溶液に二酸化マ
ンガン 4.25 g を加え、窒素雰囲気下室温で 6 時間攪拌した後、不溶物をセラ
15 イト濾去した。セライト層は酢酸エチルを用いて洗浄後、濾液と洗液は合わせて
減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン
/酢酸エチル=3/2~2/3) にて分離精製し (7R) -7-ヒドロキシメチ
ル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ [b] ピリジン-9-オン 79
8 mg を無色油状物として得た。

20 得られた化合物 798 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解し、
イミダゾール 1.14 g 及び tert-ブチルジメチルクロロシラン 3.07 g
を加え、室温で 7 時間攪拌した後、反応液を水で希釈し酢酸エチルを用いて抽出
した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、
減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン
25 /酢酸エチル=7/3~3/2) にて分離精製し (7R) -7- (tert-ブ
チルジメチルシリニルオキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロヘプタ
[b] ピリジン-9-オン 708 mg を無色油状物として得た。

得られた化合物 708 mg をメタノール 12 mL に溶解し、氷冷下水素化ホウ
素ナトリウム 178 mg を加え同温で 30 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム

水溶液を加え室温に戻した。反応液は水で希釈し酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1～4／1）にて分離精製し表題化合物471mgを無色油状物として得た。

2) (7R, 9S)－9－アジド－7－(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン

上記1で得た化合物566mgの酢酸エチル9.2mL溶液に氷冷下トリエチルアミン0.77mL、メタンスルホニルクロリド0.29mLを加え、同温で40分間攪拌した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をN, N－ジメチルホルムアミド9mLに溶解しアジ化ナトリウム598mgを加え窒素雰囲気下90℃で3時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却し水で希釈して酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝33／1～19／1）にて分離精製し表題化合物421mgを無色油状物として得た。

3) N－[(7R, 9S)－7－(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン－9－イル]メタンスルホンアミド

上記2で得た化合物421mgの酢酸エチル6.4mL溶液に10%パラジウム－炭素触媒400mgを加え水素雰囲気下、室温常圧で2時間攪拌した後、反応系を窒素に置換し触媒をセライト濾去した。セライト層は酢酸エチル及びメタノールを用いて洗い、濾液と洗液を合わせて減圧下溶媒を留去することにより粗(7R, 9S)－7－(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－シクロヘプタ[b]ピリジン－9－イルアミン303mgを得た。得られた化合物50mgを酢酸エチル1.0mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン69μL、メタンスルホニルクロリド25μLを順次加え同温で1時間攪拌した。反応液は水で希釈して酢酸エチルを用いて抽出した。

酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝65／35）にて分離精製し表題化合物50mgを無色油状物として得た。

- 5 4) N-[(7R, 9S)-7-ヒドロキシメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル]メタンスルホンアミド

上記3で得た化合物50mgに1.0Mテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液0.65mLを加えて溶解し、室温で4時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／4～酢酸エチル）にて分離精製し表題化合物33mgを淡褐色油状物として得た。

- 10 5) トルエン-4-スルホン酸 (7R, 9S)-9-メタンスルホニルアミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-イルメチルエステル

- 15 製造例6-4で用いた(7RS, 9SR)-9-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-メタン-1-オール代わりに上記4で得た化合物を用いること及び光学分割を行わないことの他は製造例6-4と同様な方法で反応を行い、表題化合物39mgを白色固体として得た。

- 20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.71-1.97 (4H, m), 2.08 (1H, ddd, J=4.7, 8.2, 14.0Hz), 2.47 (3H, s), 2.74 (1H, td, J=5.7, 15.2Hz), 2.87 (3H, s), 2.90-3.00 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J=5.9, 10.0Hz), 4.10 (1H, dd, J=7.4, 10.0Hz), 4.75-4.82 (1H, m), 6.65 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 7.37 (2H, d, J=8.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=1.6, 7.5Hz), 7.80 (2H, d, J=8.0Hz), 8.38 (1H, dd, J=1.6, 4.9Hz)

ESI-MS Found: m/z 347.2 [M+H]⁺

実施例 6 8

N- { (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R, 4 R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオ
ロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9
- テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イル } メタンスルホン

5 アミド・1 L - 酒石酸塩の製造

実施例 1 1 で用いたトルエン - 4 - スルホン酸 - (7 R*) - 5, 6, 7, 8
- テトラヒドロスピロ [シクロヘプタ [b] ピリジン - 9, 2' - [1, 3]
- ジオキソラン] - 7 - イルメチルエステル及びスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] ・ 1 塩酸塩の代
10 わりに製造例 4 9 で得た化合物及び製造例 2 6 で得た (3 R, 4 R) - 4 - (2
- クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 3 - オールを用いることとフマ
ル酸の代わりに L - 酒石酸を用いることの他は実施例 1 1 と同様の方法により反
応を行い、残渣を再びエタノールに溶解しヘプタンを加えて固化させることによ
り表題化合物 2 3 m g を白色固体として得た。

15 融点 : 1 1 9 - 1 2 8 °C

1 H NMR (4 0 0 M H z, C D 3 O D) δ : 1. 2 5 - 1. 4 6 (2 H, m) ,
1. 6 5 - 1. 7 8 (2 H, m) , 1. 8 9 - 2. 0 6 (2 H, m) , 2. 2 1
- 2. 5 1 (4 H, m) , 2. 6 5 - 2. 7 6 (2 H, m) , 2. 8 7 - 2. 9
5 (1 H, m) , 2. 9 1 (3 H, s) , 3. 0 5 - 3. 1 8 (2 H, m) , 3.
20 2 2 - 3. 4 1 (2 H, m) , 4. 0 3 - 4. 1 1 (1 H, m) , 4. 4 2 (2
H, s) , 7. 1 0 (1 H, t d, J = 2. 5, 8. 6 H z) , 7. 2 1 (1 H,
d d, J = 2. 5, 8. 6 H z) , 7. 2 7 (1 H, d d, J = 4. 9, 7. 6
H z) , 7. 4 3 (1 H, d d, J = 6. 2, 8. 6 H z) , 7. 6 2 (1 H,
d, J = 7. 6 H z) , 8. 3 3 (1 H, d d, J = 1. 2, 4. 9 H z)

25 E S I - M S F o u n d : m / z 4 8 2. 1 [M + H] +

製造例 5 0

3' , 3' - ジメチル - 3' H - 6' - アザスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2.
1] オクタン - 3, 1' - イソベンゾフラン] の製造

1) 3' - オキソ - 3' H - 6' - アザスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2.

1] オクタン-3, 1'-イソベンゾフラン]-8-カルボン酸ベンジル

製造例 17 の途中で得られた 8-ベンジル-3'-H-6'-アザスピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 1'-イソベンゾフラン]-3'-オン 3. 13 g のメタノール 150 mL 溶液に 7. 5%パラジウム-炭素 2. 0 g を加え水素雰囲気下、室温常圧にて 2 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後、溶媒を減圧留去した。

上記で得られた残渣のクロロホルム 100 mL 溶液にトリエチルアミン 2. 1 mL 及びクロロギ酸ベンジル 1. 7 mL を順次加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1）で分離精製し、表題化合物 2. 3 g を白色固体として得た。

2) 3'-メトキシ-3'-メチル-3'-H-6'-アザスピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 1'-イソベンゾフラン]-8-カルボン酸ベンジル

窒素雰囲気下、上記 1 で得られた化合物のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液に 0℃にて 0. 89 M の臭化メチルマグネシウム-テトラヒドロフラン溶液 14 mL を滴下し、0℃にて 45 分攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。

上記で得られた残渣のテトラヒドロフラン 40 mL 溶液にヨウ化メチル 0. 56 mL 及び水素化ナトリウム、油状（60~72%）を順次加え、40℃にて 2 時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで希釈した後、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1）で分離精製し、表題化合物 1. 17 g を淡黄色油状物として得た。

3) 3', 3'-ジメチル-3'-H-6'-アザスピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 1'-イソベンゾフラン]-8-カルボン酸ベンジル

窒素雰囲気下、上記 2 で得られた化合物の塩化メチレン 20 mL 溶液に-7

8℃にて1.0Mのジメチル亜鉛-ヘキサン溶液6mLを滴下し、-78℃にて10分攪拌した。反応液に1.0Mの塩化チタン-塩化メチレン溶液6mLを滴下し、30分かけて室温に戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応溶液をクロロホルムで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1～1/1）で分離精製し、表題化合物0.74gを白色固体として得た。

4) 3', 3'-ジメチル-3'-H-6'-アザスピロ[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3, 1'-イソベンゾフラン]

10 上記3で得られた化合物のメタノール20mL溶液に7.5%パラジウム-炭素0.5gを加え水素雰囲気下、室温常圧にて2時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体をクロロホルム-イソプロピルエーテルで再結晶し、表題化合物444mgを白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.58 (6H, s), 2.12-2.22 (4H, m), 2.52 (2H, dd, J=3.0, 12.0 Hz), 2.72 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.20 (2H, bs), 7.42 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.48 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=5.0 Hz)

ESI-MS Found: m/z 245.2 [M+H]⁺

20 実施例69

(6R, 8S)-6-[(3', 3'-ジメチル-3'-H-6'-アザスピロ[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3, 1'-イソベンゾフラン]-8-イル)メチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オールの製造

25 実施例14で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・1塩酸塩の代わりに製造例50で得られた化合物を用いることとL-酒石酸塩化を行わない他は実施例14と同様な方法により反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (6H, s), 1.7

5-1. 93 (5H, m), 2.10-2.37 (7H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J=16.7, 4.7 Hz), 3.22 (2H, d, J=20.8 Hz), 4.85 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=4.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J=7.6, 4.7 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.41-8.37 (2H, m), 8.44 (1H, d, J=5.0 Hz)

ESI-MS Found: m/z 406.2 [M+H] +

製造例 51

5' -フルオロ-3', 3' -ジメチル-3' H-6' -アザスピロ [8-アザ
10 ビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 1' -イソベンゾフラン] の製造

製造例 50 で用いた 8-ベンジル-3' H-6' -アザスピロ [8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 1' -イソベンゾフラン] -3' -オンの代わりに製造例 18 の途中で得られた 8-ベンジル-4' -クロロ-5' -フルオ
15 1' -イソベンゾフラン] -3' -オンを用いる他は製造例 50 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

1HNMR (400MHz, CD3OD) δ : 1.52 (6H, s), 2.05 (2H, d, J=13.5 Hz), 2.22-2.32 (2H, m), 2.61 (2H, d, J=7.4 Hz), 2.89 (2H, d, J=15.3 Hz), 4.19 (2H, bs), 7.42 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.37 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 263.3 [M+H] +

実施例 70

(6R, 8S) -6- [(5' -フルオロ-3', 3' -ジメチル-3' H-
25 6' -アザスピロ [8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 1' -イソベンゾフラン] -8-イル) メチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール・1 L-酒石酸塩の製造

実施例 14 で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン]・1 塩酸塩の代わりに製造例 51 で得られた化合物を用いる他は実施例 14

と同様な方法により反応を行い、残渣を再びエタノールに溶解しヘプタンを加えて固化させることにより表題化合物を白色固体として得た。

融点：126-141℃

以降の帰属は遊離アミンを用いて行った。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (6H, s), 1.80-2.39 (13H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 3.24-3.28 (2H, m), 4.90 (1H, t, J=4.3 Hz), 6.59 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.6, 4.9 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.96 (2H, s), 8.41 (1H, d, J=4.3 Hz).
- 10 ESI-MS Found: m/z 424.2 [M+H]⁺

製造例 52

(1S*, 2R*, 3R*)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-オールの製造

- 15 1) 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル

製造例 25-1 で用いた 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステルの代わりに製造例 8-2 で得た化合物を用いる他は製造例 25-1 ~ 2 と同様な方法により反応を行い、表題化合物 11.8 g を淡黄色油状物として得た。

20

2) 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-エン

窒素雰囲気下、上記 1 で得られた化合物 11.8 g と水素化リチウムアルミニウム 5.31 g のテトラヒドロフラン 175 mL 懸濁液を 2 時間還流した。反応液を氷冷し、水 5.5 mL、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 5.5 mL、水 16.5 mL を順次加え、不溶物を濾去した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で分離精製し、表題化合物 1.65 g を白色固体として得た。

25

3) (1SR, 2RS, 3RS)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-エン

ル) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - オール

窒素雰囲気下、上記2で得られた化合物5. 49 gのテトラヒドロフラン22 mL溶液に室温にて1. 07 Mのボラン - テトラヒドロフラン溶液102 mLを滴下し、12時間加熱還流した後、反応液を室温まで冷却し水36 mL、6 M水酸化ナトリウム水溶液145 mL、30%過酸化水素水145 mLを加え80℃にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し1 Mチオ硫酸ナトリウム水溶液400 mLを加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/0 ~ 0/10) で分離精製し、表題化合物1. 85 gを白色固体として得た。

4) 酢酸 (1SR, 2RS, 3RS) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - イルエステル

上記3で得られた化合物のクロロホルム62 mL溶液にトリエチルアミン5. 2 mL、無水酢酸1. 4 mL、ジメチルアミノピリジン153 mgを順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン ~ ヘキサン/酢酸エチル = 7/3) で分離精製し、表題化合物3. 93 gを無色油状物として得た。

20 5) (1S*, 2R*, 3R*) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - オール

製造例22-3で用いた1、1' - ジメチル - スピロ [2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3, 4' - ピペリジン] の代わりに上記4で得られた化合物を用いる他は製造例22-3と同様な方法により反応を行い、(1SR, 2RS, 3RS) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - オールを白色固体として得た。得られたラセミ体1. 27 gを光学活性カラム (ダイセル社製CHRALCPAK ADカラム、5 cm × 50 cm; 0. 1%ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 75/25; 流速 150 mL/min) で光学分割し、先行画分から、(1R*, 2S*, 3

S*) - 3 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-オール 1. 54 g を淡黄色固体として、後画分から、同 (1 S*, 2 R*, 3 R*) 体 1. 14 g を白色固体として得た。(両者は未同定であるため、便宜上、一方を 1 R*, 2 S*, 3 S* 体と、他方を 1 S*, 2 R*, 3 R* 体とした。)

先行画分 (1 R*, 2 S*, 3 S*) 体

保持時間 2. 8 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHRALCPAK AD カラム、0. 46 cm × 25 cm; 0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 75/25; 流速 1 mL/min)

10 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ : 1. 51-1. 62 (1H, m), 1. 72-1. 86 (3H, m), 1. 91-2. 05 (1H, m), 2. 10-2. 22 (1H, m), 3. 27-3. 38 (1H, m), 3. 53-3. 64 (2H, m), 4. 03 (1H, dd, $J=3. 5, 10. 2$ Hz), 7. 08 (1H, ddd, $J=2. 7, 8. 3, 8. 6$ Hz), 7. 18 (1H, d, $J=2. 7, 8. 6$ Hz), 7. 46 (1H, dd, $J=6. 1, 8. 6$ Hz).

ESI-MS Found: m/z 256. 1 [M+H]⁺

後画分 (1 S*, 2 R*, 3 R*) 体

20 保持時間 11. 7 分 (光学活性カラム; ダイセル社製 CHRALCPAK AD カラム、0. 46 cm × 25 cm; 0. 1% ジエチルアミン、ヘキサン/エタノール = 75/25; 流速 1 mL/min)

1HNMR、ESI-MS はラセミ体と同じ。

実施例 7 1

25 (6 R, 8 S) - 6 - [(1 S*, 2 R*, 3 R*) - 3 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イルメチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール

1 塩酸塩の製造

実施例 1 4 で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・1 塩酸塩の代わりに製造例 5 2 で得られた化合物を用いることと L-酒石

酸の代わりに4 N塩酸-酢酸エチルを用いる他は実施例14と同様な方法により反応を行い、残渣を再びエタノールに溶解しヘプタンを加えて結晶化することにより表題化合物1.04 gを白色固体として得た。

融点：238℃（分解）

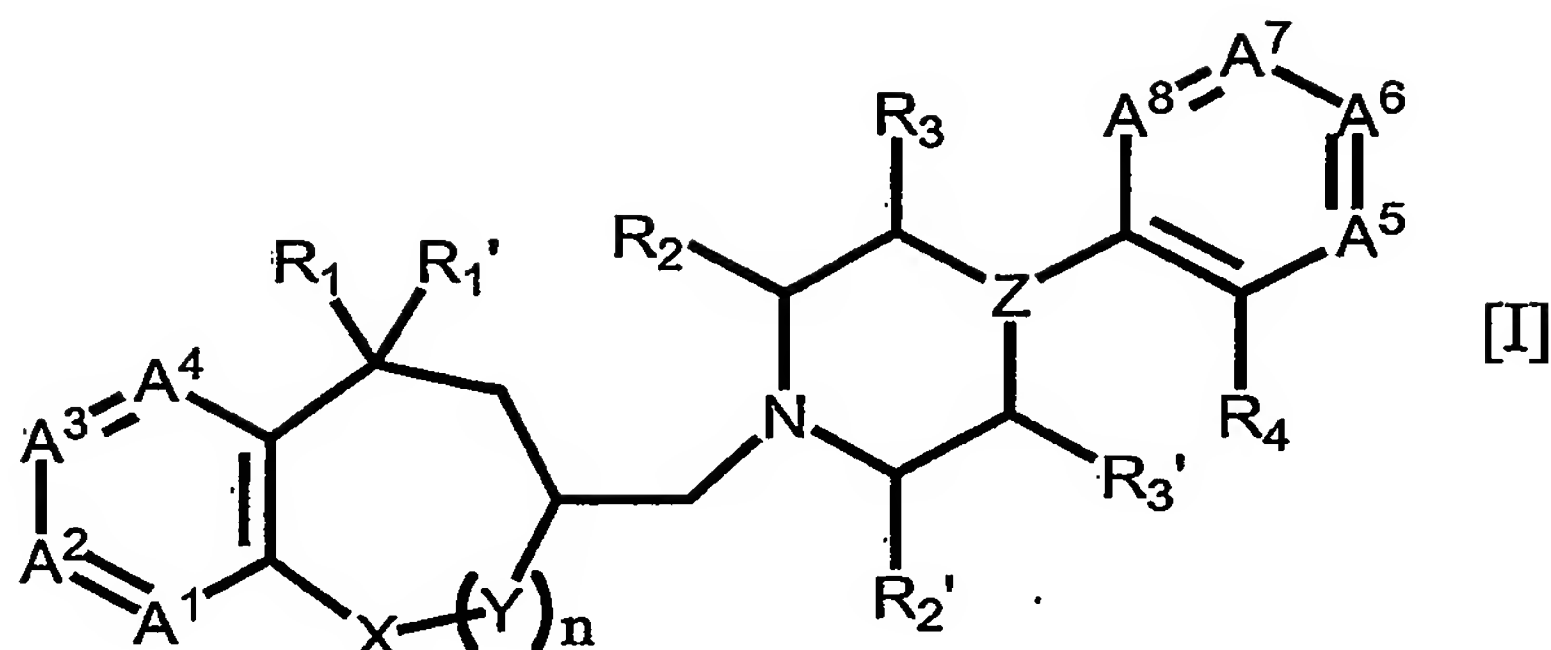
- 5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.83–1.94 (1H, m),
2.03–2.18 (3H, m), 2.24–2.35 (2H, m), 2.4
1–2.53 (2H, m), 2.67–2.77 (2H, m), 3.15–3.
29 (3H, m), 3.45–3.55 (1H, m), 4.02–4.09 (1
H, m), 4.16–4.23 (1H, m), 4.48–4.56 (1H, m),
10 4.87–4.92 (1H, m), 7.15 (1H, d d d, J=2.7, 8.
3, 8.8 Hz), 7.26 (1H, d d, J=2.7, 8.8 Hz), 7.4
2 (1H, d d, J=4.9, 7.8 Hz), 7.61 (1H, d d, J=5.
9, 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.48 (1H,
d, J=4.9 Hz).
- 15 ESI-MS Found: m/z 417.2 [M+H] +

産業上の利用可能性

- この化合物は、ノシセプチン受容体ORL1 (Opioid receptor like-1受容体) へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴
20 う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒ
ネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作
用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー
病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意
欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治
25 療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗う
つ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは
予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 [I]



[式中、

- 5 A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 は、各々独立して、 $-C(R_5)-$ 又は $-N-$ を表し、
但し A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 のうち少なくとも1つは $-N-$ であり、
 A^5 、 A^6 、 A^7 及び A^8 は、各々独立して、 $-C(R_6)-$ 又は $-N-$ を表し、
 R_1 及び R_1' は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シア
ノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシアルキルオキシ基、 C_{1-}
10 $_6$ アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C
 $_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキ
ルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニ
ルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルアミノ基、カルバモイル
アミノ基、 $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイルアミノ基、ジ $(C_{1-6}$ アルキル)カ
15 ルバモイルアミノ基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、若しく
はグループ $[\alpha]$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい C_{1-6} ア
ルキル基を表すか、又は R_1 及び R_1' が一緒になってオキシ基又は C_{1-3} アルキ
レンケタール基を形成し、
 R_2 は、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表
20 すか、又は R_2 と、 R_2' 若しくは R_3' とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基
若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成し、
 R_2' は、水素原子若しくは水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を
表すか、又は R_2' と、 R_2 若しくは R_3 とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基

若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成し、

R_3 は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ $[\alpha]$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R_3 と、 R_3' 若しくは R_2' とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成し、

R_3' は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアルキルアミノ基、シアノ基若しくはグループ $[\alpha]$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R_3' と、 R_3 若しくは R_2 とが一緒になって、 C_{1-3} アルキレン基若しくはオキシ C_{1-3} アルキレン基を形成し、

R_4 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基若しくは C_{1-6} アルキルスルホニル基を表すか、又は Z が $-C(R_7)-$ である場合、 R_4 と R_7 とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは $-N(R_9)-CH(R_8)-$ を形成し、

R_5 は、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル(C_{1-6})アルキルアミノ基又はシアノ基を表し、

R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、シアノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を表し、

R_7 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基を表すか、又は R_7 と R_4 とが一緒になって、 $-C(R_8)(R_8')-O-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-CO-$ 、 $-C(R_8)(R_8')-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-O-C(R_8)(R_8')-$ 、 $-CH(R_8)-N(R_9)-$ 若しくは $-CH(R_8)-N(R_9)-$ を形成し、

R_8 及び R_8' は、各々独立して、水素原子、水酸基、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を表し、

R_9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基又はホルミル基を表し、

R_a は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基又はオキサゾリル基を表し、

X は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-SO_2-$ を表し、

Y は、 $-CH_2-$ 又は $-N(R_a)-$ を表し、

Z は、 $-C(R_7)-$ 又は $-N-$ を表し、

n は、0又は1の整数を表す。

グループ α ：ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C

- $_{1-6}$ アルキルアミノ基、スルファモイル基、 C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、スルファモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルファモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイルオキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基] で表されるシクロアルカノピリジン誘導体又は薬学的に許容されうるその塩。
- 15 2. A^4 が—N—であり、 A^1 、 A^2 及び A^3 が、いずれも—C(R_5)—である請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。
3. A^5 、 A^6 、 A^7 及び A^8 が、いずれも—C(R_6)—である請求項1又は請求項2に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。
- 20 4. A^7 が、—N—であり、 A^5 、 A^6 及び A^8 が、いずれも—C(R_6)—である請求項1又は請求項2に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。
5. R_6 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、メチルカルボニル基、メトキシメチル基、ホルミル基及びシアノ基からなる群から選択される、請求項3又は請求項4に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。
- 25 6. R_1 及び R_1' が、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、メチルスルホニルアミノ基及びメチルカルボニルアミノ基からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。
7. R_1 及び R_1' が一緒になって、オキシ基又はエチレンケタール基を形成する、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

8. R_2 及び R_2' が、いずれも水素原子である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

9. R_2 と R_2' とが一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ を形成する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

5 10. R_3 及び R_3' が、水素原子、水酸基、フッ素原子、メトキシ基、メチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、メタンスルホニルメチルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基及びジメチルスルファモイルアミノメチル基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

10 11. R_4 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、シアノ基、ホルミル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

12. R_4 と R_7 とが一緒になって、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ 又は $-N(CH_3)-CH_2-$ を形成する、請求項 15 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

13. Z が、 $-C(R_7)-$ であり、 R_7 が、水素原子、フッ素原子及びメチル基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

14. X が、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は $-N(CH_3)-$ である、請求項 1 20 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

15. $n=0$ である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

16. $n=1$ であり、かつ Y が $-CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

25 17.

- ・ (7R, 9S) - 7 - (スピロ [8 - アザービシクロ [3. 2. 1] オクター 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、
- ・ (6R, 8S) - 6 - (スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペ

リジン] - 1' - イルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール)、

・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - (4 - フルオロ - オートリル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

10 ・ (7 R, 9 S) - 7 - (6' - アザ - 5' - フルオロスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2. 1] - オクター - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

15 ・ (6 R, 8 S) - 6 - (3, 3 - ジメチルスピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - オール、

・ (7 R, 9 S) - 7 - (1 - メチルスピロ - [2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3, 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

20 ・ (6 R, 8 S) - 6 - [4 - (2 - クロロフェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イルメチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、

・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - 4 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

25 ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R, 4 R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

・ (6 R, 8 S) - 6 - [(3 R, 4 R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、

・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

5 ・ (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール、

10 ・ N - { (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R, 4 R) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イル } メタンスルホンアミド、

・ (6 R, 8 S) - 6 - [(5' - フルオロ - 3' , 3' - ジメチル - 3' H - 6' - アザスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3, 1' - イソベンゾフラン] - 8 - イル) メチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オール、及び

15 ・ (6 R, 8 S) - 6 - [(1 S*, 2 R*, 3 R*) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イルメチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オールからなる群から選ばれる請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

20 18. (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オートリル - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オールである請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

25 19. (7 R, 9 S) - 7 - [(3 R*, 4 R*) - (4 - フルオロ - オートリル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オールである請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

20. (7 R, 9 S) - 7 - (6' - アザ - 5' - フルオロスピロ [8 - アザビシクロ [3. 2. 1] - オクタ - 3, 1' (3' H) - イソベンゾフラン] - 8 - イルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロ

ヘプタ[b]ピリジン-9-オールである請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

21. (7R, 9S) - 7 - [(3R*, 4R*) - 4 - (2-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 6, 7, 8, 9-
5 テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-オールである請求項1
に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

22. (6R, 8S) - 6 - [(3R, 4R) - 4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] - 5, 6,
7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オールである請求項1に記載の化合物又は
10 薬学的に許容されうるその塩。

23. N - { (7R, 9S) - 7 - [(3R, 4R) - 4 - (2-クロ
ロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル] -
6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル}
メタンスルホンアミドである請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されうる
15 その塩。

24. (6R, 8S) - 6 - [(5' - フルオロ-3', 3' - ジメチ
ル-3' H-6' - アザスピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3,
1' - イソベンゾフラン] - 8-イル) メチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒド
ロキノリン-8-オールである請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されう
20 るその塩。

25. (6R, 8S) - 6 - [(1S*, 2R*, 3R*) - 3 - (2-クロ
ロ-4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2.
1] オクタン-8-イルメチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-
8-オールである請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

26. 一般式 [I] で表される化合物を有効成分とするノシセプチン受容
体拮抗薬。

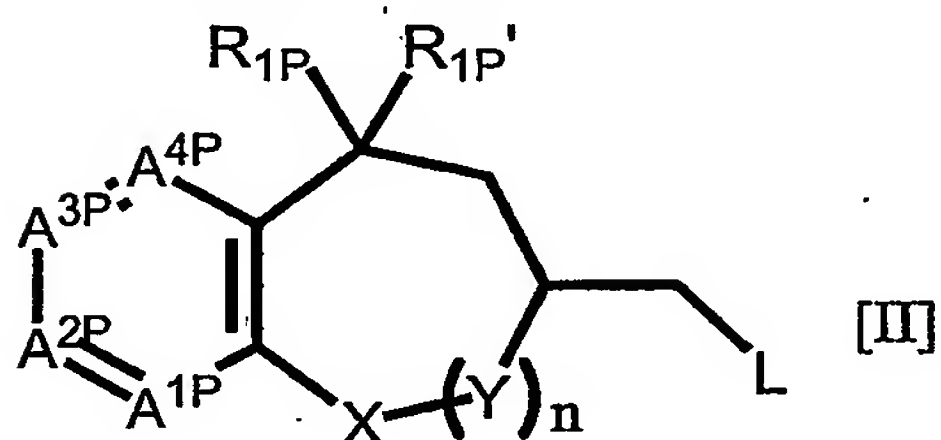
27. 一般式 [I] で表される化合物及び薬学的に許容される添加剤を含
んで成る医薬組成物。

28. 一般式 [I] で表される化合物を有効成分として含有する、鎮痛

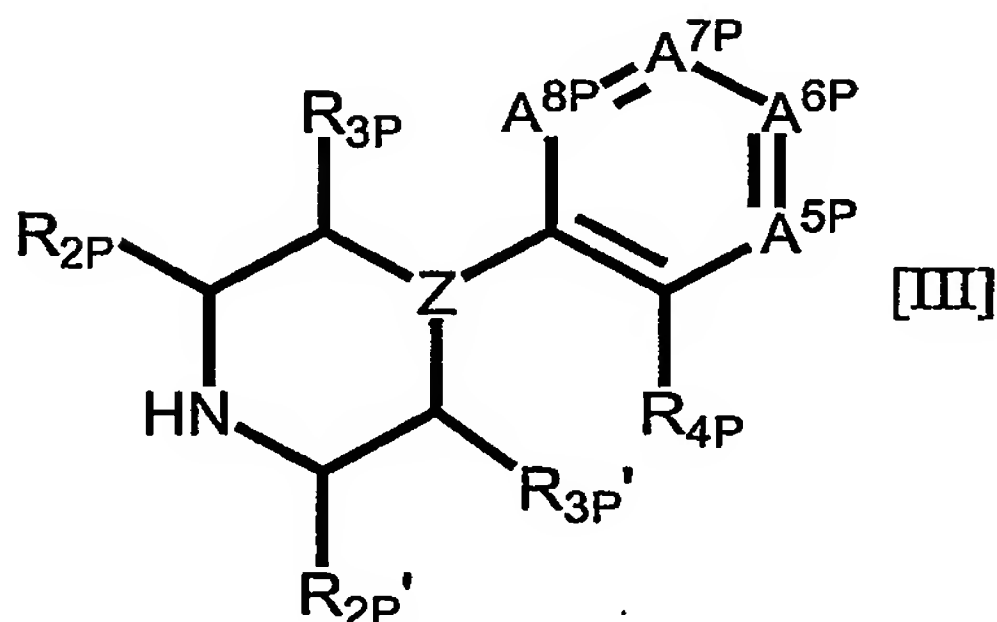
薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；又は低血圧治療薬。

29. 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、

10 1) 一般式 [II]



[式中、Lは、脱離基を表し、 R_{1P} は、保護基を有していてもよい R_1 を表し、 R_{1P}' は、保護基を有していてもよい R_1' を表し、 A^{1P} は、保護基を有していてもよい A^1 を表し、 A^{2P} は、保護基を有していてもよい A^2 を表し、 A^{3P} は、保護基を有していてもよい A^3 を表し、 A^{4P} は、保護基を有していてもよい A^4 を表し、X、Y及びnは、請求項1に同じである] で表される化合物と一般式 [III]



[式中、 R_{2P} は、保護基を有していてもよい R_2 を表し、 R_{2P}' は、保護基を有していてもよい R_2' を表し、 R_{3P} は、保護基を有していてもよい R_3 を表し、 R_{3P}' は、保護基を有していてもよい R_3' を表し、 R_{4P} は、保護基を有してい

てもよい R_4 を表し、 A^{5P} は、保護基を有していてもよい A^5 を表し、 A^{6P} は、保護基を有していてもよい A^6 を表し、 A^{7P} は、保護基を有していてもよい A^7 を表し、 A^{8P} は、保護基を有していてもよい A^8 を表し、 Z は、請求項1に同じである]で表される化合物を縮合する工程、

- 5 2) 前記工程で得られた化合物が保護基を有する場合は、保護基を除去する工程、を包含する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D401/06, A61K31/403, 31/438, 31/4545, 31/46, 31/4709,
31/496, 31/55, A61P3/04, 9/00, 13/00, 25/02, 25/16, 25/18,
25/24, 25/28, 25/36, 43/00, C07D451/00, 471/04, 487/10, 491/10,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D401/06, A61K31/403, 31/438, 31/4545, 31/46, 31/4709,
31/496, 31/55, A61P3/04, 9/00, 13/00, 25/02, 25/16, 25/18,
25/24, 25/28, 25/36, 43/00, C07D451/00, 471/04, 487/10, 491/10,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-525414 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 11 December, 2001 (11.12.01), Full text	1-29
A	JP 2003-531896 A (GLAXO-SMITHKLINE S.P.A.), 28 October, 2003 (28.10.03), Full text	1-29
A	US 2003/0158219 A1 (Ito et al.), 21 August, 2003 (21.08.03), Full text	1-29
A	WO 03/040099 A1 (GLAXO-SMITHKLINE S.P.A.), 15 May, 2003 (15.05.03), Full text	1-29



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June, 2005 (24.06.05)

Date of mailing of the international search report

12 July, 2005 (12.07.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004264

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 52-14787 A (E.R.Squibb & Sons, Inc.), 03 February, 1977 (03.02.77), Full text	1-29
A	JP 51-110573 A (Merck Patent GmbH.), 30 September, 1976 (30.09.76), Full text	1-29
A	PITA Beatriz et al., 'A Simple, efficient for regioselective synthesis of 7-aminomethyl-7,8- dihydro-6H-quinolin-5-ones, new potential CNS agents', Tetrahedron Letters, 2000, Vol.41, No.50, pages 9829 to 9833	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004264

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 491/20, 491/22, 519/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 491/20, 491/22, 519/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2005/004264

JP 2001-525414 A	2001.12/11	US 6166209 A	2000.12.26
		EP 1037892 A	2000.09.27
		WO 99/029696 A1	1999.06.17
JP 2003-531896 A	2003.10.28	US 2004-0029917 A1	2004.02.12
		EP 1278729 A	2003.01.29
		WO 01/083454 A1	2001.11.08
		AU 7238801 A	2001.11.12
US 2003-0158219 A1	2003.08.21	EP 1470126 A	2004.10.27
		WO 03/064425 A1	2003.08.07
		CA 2466915 A	2003.08.07
WO 03/040099 A1	2003.05.15	EP 1442017 A	2004.08.04
JP 52-14787 A1	1977.02.03	US 4130646 A	1978.12.19
		CA 1072095 A	1980.02.19
		GB 1542516 A	1979.03.21
		FR 2318635 A	1977.02.18
JP 51-110573 A	1976.09.30	DE 2507782 A	1976.09.02
		NL 7601762 A	1976.08.24
		SE 7601962 A	1976.09.20
		DK 72476 A	1976.10.18
		FR 2301253 A	1976.10.22
		US 4016281 A	1977.04.05
		GB 1477293 A	1977.06.22
		AT 7601243 A	1979.04.15
		CA 1081233 A	1980.07.08

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D401/06, A61K31/403, 31/438, 31/4545, 31/46, 31/4709, 31/496, 31/55, A61P3/04, 9/00, 13/00, 25/02, 25/16, 25/18, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00, C07D451/00, 471/04, 487/10, 491/10, 491/20, 491/22, 519/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D401/06, A61K31/403, 31/438, 31/4545, 31/46, 31/4709, 31/496, 31/55, A61P3/04, 9/00, 13/00, 25/02, 25/16, 25/18, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00, C07D451/00, 471/04, 487/10, 491/10, 491/20, 491/22, 519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-525414 A (エフ ホフマン-ラ ロシュ アーゲー) 2001.12.11, 全文	1-29
A	JP 2003-531896 A (グラクソスミスクライン・ソシエタ・ペル・アチオニ) 2003.10.28, 全文	1-29
A	US 2003/0158219 A1 (Ito et al.) 2003.08.21, 全文	1-29
A	WO 03/040099 A1 (GLAXO-SMITHKLINE S.P.A.) 2003.05.15, 全文	1-29

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.06.2005

国際調査報告の発送日

12.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4C

8115

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 52-14787 A (イー・アール・スクイブ・アント・サンス・インコーポレイテッド) 1977. 02. 03, 全文	1-29
A	JP 51-110573 A (メルク・パテント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 1976. 09. 30, 全文	1-29
A	PITA Beatriz et al., 'A Simple, efficient for regioselective synthesis of 7-aminomethyl-7,8-dihydro-6H-quinolin-5-ones, new potential CNS agents', Tetrahedron Letters, 2000, Vol. 41, No. 50, p. 9829-9833	1-29

JP 2001-525414 A	2001.12.11	US 6166209 A	2000.12.26
		EP 1037892 A	2000.09.27
		WO 99/029696 A1	1999.06.17
JP 2003-531896 A	2003.10.28	US 2004-0029917 A1	2004.02.12
		EP 1278729 A	2003.01.29
		WO 01/083454 A1	2001.11.08
		AU 7238801 A	2001.11.12
US 2003-0158219 A1	2003.08.21	EP 1470126 A	2004.10.27
		WO 03/064425 A1	2003.08.07
		CA 2466915 A	2003.08.07
WO 03/040099 A1	2003.05.15	EP 1442017 A	2004.08.04
JP 52-14787 A1	1977.02.03	US 4130646 A	1978.12.19
		CA 1072095 A	1980.02.19
		GB 1542516 A	1979.03.21
		FR 2318635 A	1977.02.18
JP 51-110573 A	1976.09.30	DE 2507782 A	1976.09.02
		NL 7601762 A	1976.08.24
		SE 7601962 A	1976.09.20
		DK 72476 A	1976.10.18
		FR 2301253 A	1976.10.22
		US 4016281 A	1977.04.05
		GB 1477293 A	1977.06.22
		AT 7601243 A	1979.04.15
		CA 1081233 A	1980.07.08